

**DER EINFLUSS VON
INTRAGASTRALER NAHRUNGSZUFUHR UND
ORALER SULFONYLHARNSTOFFGABE
AUF PARAMETER DES
KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSELS**

Karl Dürner

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0055

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor (Vorstand): Prof. Dr. med. N.Zöllner

DER EINFLUSS VON INTRAGASTRALER NAHRUNGSZUFUHR UND
ORALER SULFONYLHARNSTOFFGABE AUF PARAMETER DES
KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSELS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karl D ü r n e r

aus

Dorfen

Jahr

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.med. G.Wolfram

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med. N.Zöllner

Dekan: Prof.Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: ..10.9.1974.....



I N H A L T

	Seite
A) EINLEITUNG, PROBLEMSTELLUNG	1
B) METHODIK	4
I. Versuchspersonen	4
II. Versuchsbeschreibung, Versuchsablauf	4
1. Vorbereitung	4
2. Durchführung	5
III. Bestimmungsmethoden	9
1. Insulin nach Hales u. Randle	9
2. Blutzucker nach Kreutz, Marburg	9
3. Freie Fettsäuren nach Dole u. Trout	10
C) ERGEBNISSE	11
I. Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Glibornurid an zwei Diabetikern auf	11
1. Insulinspiegel	11
2. Blutzuckerspiegel	12
3. Spiegel der freien Fettsäuren	12
II. Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Glibornurid bzw. 5 mg Glibenclamid an zwei Gesunden auf	14
1. Insulinspiegel	14
2. Blutzuckerspiegel	15
3. Spiegel der freien Fettsäuren	15

III.	Wirkung einer kontinuierlichen intragastralen flüssigen Formeldiät an zwei Gesunden auf	17
1.	Insulinspiegel	17
2.	Blutzuckerspiegel	17
3.	Spiegel der freien Fettsäuren	18
IV.	Wirkung einer kontinuierlichen intragastralen Zufuhr 10 %iger Glucoselösung an zwei Gesunden auf	19
1.	Insulinspiegel	19
2.	Blutzuckerspiegel	20
3.	Spiegel der freien Fettsäuren	21
V.	Wirkung einer kontinuierlichen intragastralen Zufuhr 10 % Glucoselösung und zusätzlicher oralen Gabe von 25 mg Glibornurid an fünf Gesunden auf	21
1.	Insulinspiegel	21
2.	Blutzuckerspiegel	24
3.	Spiegel der freien Fettsäuren	25
VI.	Tabellen	
Tab.: 3	zu C) I.	27
Tab.: 4	zu C) II.	28
Tab.: 5	zu C) III.	29
Tab.: 6	zu C) IV.	30
Tab.: 7	zu C) V.	26

D)	DISKUSSION	31
I.	Das Verhalten der Seruminsulinspiegel	32
II.	Das Verhalten der Blutzuckerspiegel	37
III.	Das Verhalten der Spiegel der freien Fettsäuren	42
E)	ZUSAMMENFASSUNG	
F)	ABBILDUNGEN	
G)	QUELENNACHWEIS	

A) EINLEITUNG

Die oralen Antidiabetika der Sulfonylharnstoffgruppe finden in den letzten zwanzig Jahren breite Anwendung in der Therapie des Diabetes mellitus. In den letzten Jahren hat die Weiterentwicklung von oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp zu Substanzen geführt, die gegenüber den älteren, im Grammbereich wirkenden Präparaten (z.B. Tolbutamid, Glycodiazin) bereits im Milligrammbereich wirksam sind (z.B. Glibenclamid, Glibornurid) und inzwischen klinisch erprobt sind und zur Behandlung bestimmter Formen der Zuckerkrankheit zur Verfügung stehen.

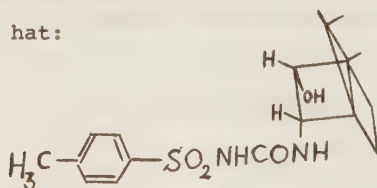
Die blutzuckersenkende Wirkung beruht im wesentlichen auf einer direkten Stimulierung der Insulininkretion aus den β -Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas (12, 37, 40). An isolierten Pankreaspräparationen lassen sich gleichzeitig mit der Insulinfreisetzung licht- bzw. elektronenmikroskopisch nachweisbare Veränderungen der β -Zellen im Sinne einer Degranulierung nachweisen (1, 2).

Neben der Wirkung auf das Pankreas wurde nach extrapankreatischen Wirkungen der Sulfonylharnstoffe gesucht. Die Befunde in vitro sind widerspruchsvoll und die extrapankreatischen Wirkungen im einzelnen nicht bekannt; Effekte treten oft erst nach unphysiologisch hohen Dosen von Sulfonylharnstoff auf. Sicher nachgewiesen wurde eine Glycoganreicherung in der Leber, die sich durch Insulin allein nicht in dem Maße

ausbildete oder ausblieb. Für diesen Sulfonylharnstoffeffekt war aber andererseits endogenes oder exogenes Insulin erforderlich (29). Schöffling, Haupt et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, daß Sulfonylharnstoffderivate die Blutzuckersenkung mehr als bisher angenommen extrapankreatisch beeinflussen (5, 6, 7, 8, 24).

Die Wirkung auf die Insulinfreisetzung durch das Pankreas ist durch zahlreiche Untersuchungen in vitro ebenso belegt, wie durch in vivo Untersuchungen am Versuchstier und am Menschen (4, 10, 13, 16, 19, 38, 41).

Durch Veränderungen an der Seitenkette des Sulfonylharnstoffmoleküls wurden zahlreiche Verbindungen geschaffen, die eine quantitativ unterschiedliche Wirkung haben (10). Zu den neueren Sulfonylharnstoffderivaten gehört auch die Substanz Glibornurid (Ro 6 - 4563), die folgende Strukturformel hat:



Die Substanz Glibornurid ist im Tierversuch, intravenös appliziert, etwa dreißig mal wirksamer als Tolbutamid (19). Im akuten Versuch am Menschen erzielt Glibornurid mit einer über vierzig mal kleineren Dosis die gleiche Senkung des Blutzuckers wie Tolbutamid (15, 23, 25). Glibornurid ist in die Therapie des Diabetes mellitus eingeführt (15, 26, 50, 51).

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß einer kontinuierlichen Nahrungszufuhr auf die durch Glibornurid hervorgerufene Insulinfreisetzung untersucht.

Jede Nahrungszufuhr bewirkt im Organismus eine Erhöhung der Glucosekonzentration und diese bedeutet wiederum den physiologischen Reiz für die Ausschüttung von Insulin aus dem Pankreas. Es stellte sich die Frage, ob man über die durch die Nahrungszufuhr bewirkte Insulinsekretion noch eine Steigerung der Insulinfreisetzung durch zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffes erreichen kann.

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde den Versuchspersonen über eine Nasensonde kontinuierlich flüssige Formeldiät bzw. Glucoselösung intragastral zugeführt und gleichzeitig Glibornurid peroral verabreicht. Der intragastrale Zufuhrweg wurde gewählt, um eine möglichst kontinuierliche Nahrungszufuhr zu erreichen. Die enterale Glucosezufuhr erschien überdies geeigneter als eine intravenöse, um die physiologische Nahrungszufuhr zu imitieren. Zum Vergleich wurden auch Untersuchungen an nüchternen Probanden durchgeführt. In allen Untersuchungen wurden die Spiegelverläufe des Seruminsulins, der Blutglucose und der freien Fettsäuren im Serum bestimmt.

B) METHODIK

I. Versuchspersonen (siehe auch Tabelle 2)

Untersucht wurden zwei Diabetiker (ein Mann, eine Frau) im Alter von 35 und 23 Jahren, mit einem Körpergewicht von 83 kg und 63 kg. Weiterhin wurden sieben Gesunde (Männer) untersucht, von denen sich drei unter geänderten Bedingungen mehrmals, einer drei- und zwei zweimal in größeren Zeitabständen, dem Versuch unterzogen. Fünf dieser freiwilligen Versuchspersonen im Alter von 22 bis 27 Jahren wiesen ein Körpergewicht zwischen 65 und 82 kg auf. Ein Gesunder im Alter von 50 Jahren hatte ein Körpergewicht von 63 kg. Bei einer Versuchsperson im Alter von 24 Jahren wurde bei einer Körpergröße von 174 cm und einem Gewicht von 95 kg ein deutliches Übergewicht festgestellt. Die Normalpersonen wiesen keine familiäre Belastung mit Stoffwechselerkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus, auf.

II. Versuchsbeschreibung, Versuchsablauf

1. Vorbereitung

Die Diabetiker nahmen eine Woche vor der einmaligen Belastung mit Glibornurid kein orales Antidiabetikum mehr ein. Während der Zeit der Untersuchung wurden Medikamente wie Phenylbutazon, Sulfonamide, Salicylate und Probenecid abgesetzt wegen ihres Einflusses auf die Sulfonylharnstoffwirkung. Die Patienten

hielten vor der Untersuchung eine zehn stündige Nahrungs- und Alkoholkarenz ein. Die gleichen Versuchsbedingungen wurden auch bei den freiwilligen gesunden Versuchspersonen eingehalten. Die Untersuchungen wurden jeweils morgens durchgeführt.

2.____Durchführung

Alle Untersuchungen wurden am liegenden Patienten vorgenommen. In die Vena cubitalis wurde eine Verweilkanüle (Braunüle Gr. 1) gelegt, die durch eine isotone NaCl-Infusion durchgängig gehalten wurde. Auf diese Weise war für sämtliche Blutentnahmen nur eine Venenpunktion notwendig. Der Patient bzw. die Versuchsperson erhielt während des Versuches maximal 400 bis 500 ml Flüssigkeit. Frühestens zehn Minuten nach der Venenpunktion wurden zweimal je ca. zwanzig Milliliter Vollblut, durch Abtropfen des Blutes aus der Vene bzw. Braunüle, als Leerwert entnommen. Bei diesen und allen weiteren Blutentnahmen wurde aus Vollblut der Blutzucker bestimmt (27). Nach der Abnahme der beiden Leerwerte wurde der Beginn der Nahrungszufuhr oder, soweit keine Nahrungszufuhr die Medikamenteinnahme als Zeitpunkt Null des Versuchsablaufes gewählt. Anschließend erfolgten die Blutentnahmen in fünfzehnminütigen Abständen über vier Stunden.

Zwei Diabetiker erhielten sofort nach der zweiten Leerwertentnahme 25 mg Glibornurid aufgelöst in Leitungswasser verabreicht, in derselben Weise zwei Gesunde. Eine Versuchsperson

erhielt 5 mg Glibenclamid. Zwei gesunden Probanden wurde zum Zeitpunkt Null eine kontinuierliche flüssige "Formeldiät" genau definierter Zusammensetzung per Nasensonde intragastral zugeführt (s. Tab. 1). Zwei weitere Personen erhielten statt Formelnahrung 10 %ige Glucoselösung in der oben genannten Weise infundiert.

Fünf gesunde Versuchspersonen erhielten vom Zeitpunkt Null an intragastral 10 %ige Glucoselösung und zum Zeitpunkt 120 Minuten zusätzlich 25 mg Glibornurid gelöst in Leitungswasser oral verabreicht. Die Tropfgeschwindigkeit war jeweils so eingestellt, daß den Versuchspersonen pro Stunde 0,5 l Formeldiät bzw. 10 %ige Glucoselösung kontinuierlich zugeführt wurden. Das entspricht einer durchschnittlichen Zufuhr rate der Glucose von 0,64 g/kg/Stunde.

Für die Insulinbestimmung wurde sofort etwa 0,5 ml Serum eingefroren und bei -20°C aufbewahrt, 1 ml Serum wurde für die Bestimmung der FFS mit 5 ml Extraktionslösung enteiw eißt. Für die Blutglucosebestimmung wurde wie oben erwähnt 0,1 ml Vollblut in einer 10 n Trichloressigsäure enteiw eißt. Für die Insulin- und Blutglucosebestimmung wurden die Werte alle 15 Minuten abgenommen, für die FFS alle 30 Minuten.

Tab.: 1 Formeldiät
Zusammensetzung

	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrat	kcal
95 g Mager- milchpulver	33,25	0,95	49,4	351,5
40 g Olivenöl	-	39,8	-	371
70 g Glucosin ⁺	-	-	67,9	280
Summe	33,25	40,75	117,3	1002,5
100 %	14 %	39 %	47 %	

⁺ Anmerkung Glucosin (Maltodextrin)

<u>Zusammensetzung:</u>	Kohlenhydrat	94,5 %
	Wasser	5,5 %
	Natrium	75 mg
	Kalium	8 mg
<u>Kalorien pro 100 g :</u>	387	

Kohlenhydrat bezogen auf 100 % Trockensubstanz:

Monosaccharide	3 %	Tetrasaccharide	4 %
Disaccharide	5 %	Pentasaccharide	4 %
Trisaccharide	8 %	Oligosaccharide	76 %

Im Laufe des Versuches wurde zusätzlich zu den laufenden Blutzuckerbestimmungen mit Dextrostix^R Teststäbchen (E. Merck, Darmstadt) grobquantitativ der Blutzuckerspiegel bestimmt; ebenso wurde der Harn bei Miktionen während oder am Ende des Versuches mit Clinistix^R auf Glucose untersucht.

Tab.: 2 Gesamtübersicht über die durchgeführten
Versuche (Versuchsanordnungen, Versuchspersonen)

	einmalige per orale Gabe v.25mg Glibornurid	einmalige Gabe v.25mg Glibornurid bzw.5mg Gli- benclamid	kontinuier- liche,intra- gastrale Nah- rungszufuhr (Formeldiät)	kontinuier- liche Nah- rungszufuhr (10%ige Glu- coselsg.)	kontinuier- liche 10%ige Glucoselsg. u.25mg Gliborn- urid per os
	Diabetiker	Gesunde	Gesunde	Gesunde	Gesunde
Anzahl d. Probanden	2 (m, w)	2 (m)	2 (m)	2 (m)	5 (m)
Alter (Jahre)	23 (w) 35 (m)	25, 50	25, 22	25, 27	27, 25, 24, 23, 23
Gewicht (kg)	63 (w) 83 (m)	70, 63	70, 72	70, 65	65, 70, 95, 82, 82
Größe (cm)	160 (w) 173 (m)	177, 169	177, 175	177, 173	173,174,186 177,184
Diagnose	lat. diab. mell. (w) diab. mell. (m)	gesund	gesund	gesund	gesund

Zeichenerklärung: m = männlich
 w = weiblich

III. Bestimmungsmethoden

1. Insulin

Die Insulinbestimmung erfolgte radioimmunologisch nach Hales und Randle (21): Das Insulin im zu untersuchenden Serum reagiert mit einem zugegebenen präzipitierenden Doppel-Antikörper. Dem nun entstehenden Gemisch aus freien Insulinantikörpern und Insulininsulinantikörperkomplexen wird ^{125}J markiertes Insulin zugegeben und bildet mit noch freien Insulinantikörpern ebenfalls Präzipitate. Die Präzipitate werden auf einer Filtermembran aufgefangen und danach die Radioaktivität des Präzipitates gemessen, bei uns im Liquidszintillator (Packard, Modell 2002). Die erhaltenen Zählraten gestatten mit Hilfe einer Eichkurve, die bei jeder Bestimmungsserie mitläuft, das Ablesen der Seruminsulinkonzentration.

2. Blutzucker

Die Blutglucose wurde aus dem enteiweißen Überstand nach der o-Toluidin-Methode nach Kreutz (27) im Autoanalyser (Technicon^R Methodology) bestimmt. Die Methode beruht auf der Oxidation von Glucose zu Gluconsäure. Das dabei entstehende H_2O_2 wird durch Peroxidase in Gegenwart von o-Toluidin zu Wasser reduziert. Das oxidierte o-Toluidin ist gefärbt. Die Extinktion am Photometer ist der Glucosekonzentration direkt proportional.

3.----Freie Fettsäuren

Bei der Bestimmung der freien Fettsäuren (FFS) wurde nach der von Dole angegebenen Methode in einer Modifikation von Trout (48) vorgegangen. Es liegt folgendes Prinzip zugrunde: Das Serum (1 ml) wird mit Hilfe einer Extraktionslösung (5 ml), die 40 Teile Isopropylalkohol (Merck) p.a., 10 Teile n-Heptan (Schuchardt) und 1 Teil n-H₂SO₄ enthält, enteiweißt. Durch wiederholte Zugabe von Wasser werden die Stoffe, die neben den FFS noch in der organischen Lösungsphase enthalten sind, Zug um Zug ausgewaschen. Die letztlich verbleibenden Fettsäuren werden mit 0,02 n- NaOH titriert, Nilblau A dient dabei als Indikator, während man Palmitinsäure als Eichsubstanz verwendet.

C) ERGEBNISSE

I. Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Glibornurid an zwei Diabetikern (1 männl., 1 weibl. Patient) auf den Seruminsulinspiegel (s. Tab. 7.1.), Blutglucosespiegel (s. Tab. 7.2.) und Spiegel der freien Fettsäuren (s. Tab. 7.3.)

1. Insulin

Die Insulinspiegel im Serum der normalgewichtigen Diabetikerin liegen in der 30. Minute nach Einnahme von Glibornurid gegenüber dem erhöhten Wert des übergewichtigen Diabetikers und gegenüber dem relativ niedrigen eigenen Ausgangswert, deutlich höher. Im weiteren Verlauf bleiben sie bei dem übergewichtigen Patienten bis zur 60. Minute auf etwa derselben Höhe und steigen dann um 18 μ E/ml bis zur 90. Minute an; bis zum Ende des Versuches, nach 240 Minuten, fallen sie bis unter den Ausgangswert ab. Der Endwert liegt um 20 μ E/ml unter dem gemessenen Ausgangsspiegel. Der Ausgangsspiegel ist hier bereits nach ca. 105 Minuten erreicht. Bei der Diabetikerin steigen die Insulinspiegel nach Gabe von Glibornurid bis zur 45. Minute an und erreichen hier den höchsten Wert. Von der 45. bis zur 60. Minute ist ein Abfall im Kurvenverlauf des Seruminsulins um 20 μ E/ml zu verzeichnen. Ab der 60. Minute zeigen die Insulinspiegel insofern einen uncharakteristischen Verlauf, als sie ab der 60. Minute wieder ständig

steigen und am Ende des Versuches einen höheren Wert als den Ausgangswert erreichen. Der Endwert liegt hier um ca.

30 μ E/ml über dem Ausgangswert, der bei dieser Patientin in keiner Phase des Versuches erreicht wird.

2.----Blutzucker

Bei beiden Diabetikern ist bei der Blutabnahme nach 30 Min. nach Gabe des Medikaments noch kein Abfall des Blutzuckers festzustellen; bei der Blutabnahme nach 45 Min. liegt der Blutzuckerspiegel bei beiden um ca. 14 mg % unter dem Ausgangsspiegel, wobei er bei der Diabetikerin von 130 auf 112 mg % und beim Diabetiker von 189 auf 174 mg % abfällt. Beim Diabetiker war ein Abfall über die gesamte Dauer des Versuches bis zum Versuchsende hin zu verzeichnen; bei der Diabetikerin folgt einem geringen Blutzuckerabfall bis zur 75. Min. ein geringer Wiederanstieg der Werte, so daß die Spiegel am Ende des Versuchs mit den Ausgangsspiegeln identisch sind. Beim Diabetiker liegt der Endwert mit 122 mg % um 67 mg % unter dem Ausgangswert von 189 mg %.

3.----Freie Fettsäuren

In den vorliegenden Untersuchungen liegen die Ausgangswerte der FFS zu Beginn bei 0,53 bzw. 0,67 mval/l, steigen dann

bei Gabe von Glibornurid zunächst noch weiter an und fallen dann einmal nach 15 Min. und einmal nach 45 Min. ab. Die niedrigsten Werte werden zwischen der 60. und 90. Minute erreicht und liegen hier bei 0,55 bzw. 0,72 mval/l; es folgt nun bei beiden ein Anstieg, wobei die Endwerte am Versuchsende deutlich über den Anfangswerten liegen (1,06 bzw. 1,04 mval/l).

II. Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg Glibornurid bzw. 5 mg Glibenclamid an zwei Gesunden auf die Seruminsulinspiegel (s.Tab. 3.1.), Blutglucosespiegel (s.Tab. 3.2.) und Spiegel der freien Fettsäuren (s.Tab. 3.3.)

1. Insulin

Bei Verabreichung von 25 mg Glibornurid an eine gesunde Versuchsperson liegt der Insulinspiegel in der 45. Min. nach Einnahme des Arzneimittels um 12 $\mu\text{E/ml}$ deutlich über dem Ausgangswert von 2 $\mu\text{E/ml}$. Ab der 45. Min. bis zur 75. Min. fällt er um 7 $\mu\text{E/ml}$ auf 7 $\mu\text{E/ml}$ ab, von da an bleiben die Insulinspiegel bis zur 180. Min. in etwa auf gleicher Höhe. Bis zum Ende des Versuchs fallen sie, nach einem Anstieg um 7 $\mu\text{E/ml}$ in der 240. Min. wieder auf 7 $\mu\text{E/ml}$ ab, so daß dieser Endwert nach 270 Min. um 5 $\mu\text{E/ml}$ über dem Anfangswert liegt. Uncharakteristisch ist hierbei der Anstieg nach der 180. Minute.

Nach Gabe von 5 mg Glibenclamid haben die Insulinspiegel nach der Blutabnahme in der 30. Min. ihren Gipfel erreicht und fallen bis zum Ende des Versuchs (in der 240. Min.) unter den Ausgangswert ab. Der Ausgangswert von 16 $\mu\text{E/ml}$ ist nach 90 Minuten, der Gipfel von 21 $\mu\text{E/ml}$ nach 30 Min., und der Endwert von 14 $\mu\text{E/ml}$ nach der 240. Minute erreicht.

2. Blutzucker

30 Minuten nach Gabe des Medikaments Glibornurid zeigt sich ein geringer Abfall des Blutzuckerspiegels, der bis zur 90. Minute anhält. Im weiteren Verlauf bis Versuchsende steigt der Blutzuckerspiegel wieder etwas an und liegt mit seinem Endwert von 64 mg % 10 mg % unter dem Ausgangswert von 74 mg %. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen aus früheren Arbeiten desselben Arbeitskreises (26, 49).

Bei der Versuchsperson, der 5 mg Glibenclamid gegeben wurden, verhalten sich die Blutzuckerspiegel wie folgt: Nach 30 Minuten ist kein nennenswerter Blutzuckerabfall zu erkennen und auch in der 90. Minute liegen die Blutzuckerspiegel noch immer auf etwa demselben Niveau. Erst ab der 105. bis 120. Minute ist ein geringer Abfall um 10 mg % von 81 auf 71 mg % (bzw. 70 mg %) zu verzeichnen. Nach der 120. Minute steigen die Blutzuckerspiegel wieder an und bleiben am Ende des Versuchs mit 82 mg % um 8 mg % unter dem Ausgangswert.

3. Freie Fettsäuren

Nach Gabe von Glibornurid zeigen die Konzentrationen der FFS im Anfang ihres Verlaufes ein uncharakteristisches Verhalten. So steigen bei dieser Versuchsperson die Spiegel

der FFS von einem Nüchternwert 0,88 mval/l nach Gabe von Glibornurid bis zur 60. Min. auf 1,41 mval/l an, fallen bis zur 90. Min. ab, steigen wieder bis zur 180. Min. an. Zu diesem Zeitpunkt liegen die Spiegel der FFS deutlich über den Anfangswerten. Ab der 180. Min. fallen die Spiegel der FFS bis zum Versuchsende 270. Minute ab. Ihr Endwert liegt aber noch deutlich über dem Ausgangswert (Anfangswert: 0,88 mval/1000 ml; Endwert: 1,27 mval/l). Untersuchungen desselben Arbeitskreises (26, 49) zeigen, daß die freien Fettsäuren bei Gesunden bis zur 60. Minute absinken, in der 90. Min. wieder ansteigen und dieser Wiederanstieg bis zur 180. Min. anhält. Die Spiegel der freien Fettsäuren liegen zu diesem Zeitpunkt deutlich über den Anfangswerten.

Bei der Versuchsperson, der 5 mg Glibenclamid gegeben wurden, fallen die Spiegel FFS nach Gabe des Medikaments bis zur 15. Minute von 0,37 auf 0,35 mval/1000 ml kaum merklich ab; steigen bis zur 90. Min. auf 0,41 mval/1000 ml an und nach einem erneuten Abfall auf 0,33 mval/1000 ml in der 105. Min., steigen sie ab der 120. Min. bis zum Versuchsende auf 1,23 mval/1000 ml an.

III. Wirkung einer kontinuierlichen intragastralen flüssigen Formeldiät an zwei Gesunden auf den Seruminsulinspiegel (s.Tab. 4.1.), Blutglucose-spiegel (s.Tab. 4.2.) und Spiegel der freien Fettsäuren (s.Tab. 4.3.)

1. Insulin

Im Verlauf der Seruminsulinspiegel ist ein Anstieg zwischen der 60. und 90. Min. zu erkennen. Bei einer Versuchsperson ist der 1. Gipfel mit 37 μ E/ml in der 60., bei der anderen Versuchsperson mit 21,5 μ E/ml in der 90. Minute erreicht. Es folgt ein Abfall der Insulinspiegel bei einer Versuchsperson bis zur 90. Min. auf 27 μ E/ml, bei der anderen Versuchsperson bis zur 120. Min. auf 21 μ E/ml. Im weiteren Verlauf steigen die Seruminsulinkonzentrationen wieder bis zu einem zweiten Gipfel an, der bei 150 Min. 66 μ E/ml bzw. bei 165 Min. 35 μ E/ml beträgt. Nach Erreichen dieses zweiten Gipfels fallen die Insulinspiegel bis zum Versuchsende ab, liegen aber mit ihren Endwerten von 28 und 19 μ E/ml noch über dem Ausgangswert von 9 μ E/ml bzw. mit 19 μ E/ml in der Höhe des Ausgangswertes.

2. Blutzucker

30 Minuten nach Beginn der kontinuierlichen Formeldiät-infusion kommt es zu einem initialen Anstieg der Blutzucker-

spiegel, die bis zur 75. Min. Werte von 114 bzw. 115 mg % (Ausgangswerte 81 bzw. 82 mg %) erreichen und dann bis zur 120. Min. auf Werte von 102 bzw. 95 mg % sinken. In den folgenden 120 Minuten schwanken die Blutzuckerwerte in einem Bereich von 90 - 110 mg %. Die Gipfel dieser späteren Blutzuckerschwankungen überschreiten nie den initialen Gipfel. Bei beiden Versuchspersonen liegen die Blutzuckerspiegel am Ende des Versuchs mit 91 bzw. 90 mg % noch über den Ausgangswerten.

3. Freie Fettsäuren

Die Spiegel der FFS verhalten sich bei beiden Versuchspersonen ähnlich. Unmittelbar nach Beginn der intragastralen Nahrungszufuhr fallen sie von den Ausgangswerten 1,13 bzw. 1,22 mval/1000 ml auf 0,82 bzw. 1,02 mval/1000 ml in der 15. Min. und weiter bis zur 105. Min. auf Werte von 0,23 bzw. 0,43 mval/1000 ml ab. Es folgt ein Wiederanstieg bis zum Versuchsende und die Endwerte liegen mit 0,43 bzw. 0,5 mval/1000 ml um ungefähr 0,7 mval/1000 ml unter den Ausgangswerten.

IV. Wirkung einer kontinuierlichen intragastralen Zufuhr 10 %igen Glucoselösung an zwei Gesunden auf den Seruminsulinspiegel (s.Tab. 5.1.), Blutzuckerspiegel (s.Tab. 5.2.) und Spiegel der freien Fettsäuren (s.Tab. 5.3.)

1. Insulin

Die Insulinspiegel zeigen 15 Minuten nach Beginn der Glucosezufuhr einen initialen Anstieg und erreichen den Gipfel bei einer Versuchsperson nach 90 Min. (218 μ E/ml, Versuchsperson mit beträchtlichen Übergewicht: 175 cm, 95 kg!) und bei der anderen mit 140 μ E/ml nach 105 Min. Die Ausgangswerte lagen bei 17,5 bzw. 7,5 μ E/ml. Bei der übergewichtigen Versuchsperson fallen die Seruminsulinspiegel dann bis zur 120. Min. um 80 μ E/ml gegenüber dem Höchstwert ab, steigen unmittelbar danach wieder zu einem zweiten Gipfelpunkt in der 165. Min., der aber mit 214 μ E/ml unter dem ersten liegt an. Im folgenden Verlauf fallen die Insulinspiegel bis zum Ende des Versuchs auf 147 μ E/ml ab.

Bei dem normalgewichtigen Gesunden fallen, nach Erreichen des initialen Insulingipfels in der 105. Min., die Insulinspiegel bis zur 150. Min. auf Werte um 40 μ E/ml ab und liegen hier um 100 μ E/ml unter dem initialen Gipfel. Ab der 150. Min. steigen die Insulinspiegel bis zur 195. Min. wieder auf 80 μ E/ml an; dieser zweite Gipfelpunkt liegt

aber um 60 μ E/ml unter dem ersten Gipfel. Ab der 195. Min. bis zum Ende des Versuchs fallen die Insulinspiegel wieder auf niedrigere Werte um 40 μ E/ml ab.

2.---Blutzucker

Die Blutzuckerspiegel steigen sofort mit Beginn der kontinuierlichen i.g. Glukosezufuhr initial an. Bei der übergewichtigen Versuchsperson steigt der Blutzucker von dem Ausgangswert 80 mg % bis zur 60. Min. auf 130 mg % an. Bei der anderen Versuchsperson geht der Anstieg von 76 mg % bis zur 45. Min. auf 122 mg %. Die Blutzuckerspiegel bleiben bei dieser Versuchsperson dann bis zur 75. Min. in etwa auf dem erreichten Niveau und fallen bis zur 120. Min. auf niedrigere Werte um 85 mg % ab. Bei der übergewichtigen Versuchsperson sinken die Blutglukosespiegel von der 60. bis zur 120. Min. auf Werte um 94 mg % ab. Innerhalb dieses abfallenden Bereiches kommt es bei beiden zu geringen Schwankungen zwischen höheren und niedrigeren Werten, doch die Gipfel der Blutglukoseschwankungen innerhalb dieses Bereiches, in dem die Spiegel insgesamt abfallen, erreichen nie den initialen Gipfel, sondern liegen immer darunter. Die Endwerte der Blutzuckerspiegel liegen bei der übergewichtigen Versuchsperson bei 94 mg % und bei den anderen Versuchsperson bei 64 mg %.

3. Freie Fettsäuren

Nach Zufuhr der intragastralen 10 %igen Glucoselsg. kommt es zunächst zu einem kurzfristigen Anstieg der FFS-Konzentrationen bis zur 15. Min. Die Werte steigen bei einer Versuchsperson von 0,67 mval/l auf 0,83 mval/l, bei einer anderen Versuchsperson sinken sie von 0,59 auf 0,48 mval/l. Daraufhin kommt es zu einem raschen Abfall der Spiegel der FFS, welche die niedrigsten Werte mit 0,24 mval/l nach 105 Min. bzw. mit 0,19 mval/l nach 90 Min. erreichen. Im weiteren Verlauf bleiben die Spiegel der FFS auf etwa demselben Niveau, und liegen zum Versuchsende nach 240 Min. bei 0,21 mval/l bei beiden Versuchspersonen.

V. Wirkung einer kontinuierlichen intragastralen Zufuhr 10 % Glucoselösung und zusätzlicher oralen Gabe von 25 mg Glibornurid an fünf Gesunden auf den Seruminulinspiegel (s.Tab. 6.1.), Blutglucosespiegel (s.Tab. 6.2.) und Spiegel der freien Fettsäuren (s.Tab. 6.3.)

1. Insulin

Die intragastrale Glucosezufuhr bewirkt nach 15 Minuten ein Ansteigen der Seruminulinkonzentrationen bis zur 120. Min., dem Zeitpunkt der zusätzlichen oralen Verabreichung von 25 mg Glibornurid. Bei Ausgangswerten, die

zwischen 9 und 24 $\mu\text{E/ml}$ liegen, erreichen die Insulinspiegel in der 120. Min. Werte zwischen 57 und 133 $\mu\text{E/ml}$. Bei einer übergewichtigen Versuchsperson liegt der Ausgangswert bei 54 $\mu\text{E/ml}$ und in der 120. Min. bei 192 $\mu\text{E/ml}$. Bei zwei Versuchspersonen ist der erste Höchstwert der Seruminsulinspiegel nach 105 bzw. 75 Min. nach Versuchsbeginn erreicht. Die Insulinspiegel fallen bei diesen beiden Versuchspersonen um 18 $\mu\text{E/ml}$, von 75 auf 57 $\mu\text{E/ml}$ bzw. ebenfalls um 18 $\mu\text{E/ml}$ von 210 $\mu\text{E/ml}$ auf 192 $\mu\text{E/ml}$ bei der übergewichtigen Versuchsperson ab. Dieser Abfall der Seruminsulinspiegel läßt sich bei weiteren drei Versuchspersonen nicht nachweisen; hier ist nur ein kontinuierlicher Anstieg auf 57 $\mu\text{E/ml}$, 57 $\mu\text{E/ml}$ bzw. 133 $\mu\text{E/ml}$ bis zur 120. Minute zu verzeichnen.

Mit der Gabe von Glibornurid in der 120. Min. setzt initial ein weiterer Anstieg der Seruminsulinspiegel ein. Die Höchstwerte sind bei einer Versuchsperson 15 Min. nach Gabe von Glibornurid und bei weiteren vier Versuchspersonen nach 30 Min. erreicht. Sie liegen beträchtlich über den Werten in der 120. Min. bzw. dem Zeitpunkt Null und bewegen sich zwischen 133 und 200 $\mu\text{E/ml}$ bzw. 225 $\mu\text{E/ml}$ bei der übergewichtigen Versuchsperson. Von diesen Höchstwerten fallen die Spiegel anschließend auf niedrigere Werte ab. Bei drei Versuchspersonen erfolgt der Abfall innerhalb der folgenden 30 Minuten auf Insulinspiegel, die etwa auf gleicher Höhe mit den Insulinwerten zum Zeitpunkt der Gabe von Glibornurid (= 120. Min.) liegen. Die erreichten,

niedrigen Werte, die auf den Insulingipfel folgen liegen hier zwischen 55 und 61 $\mu\text{E/ml}$ gegenüber 120-Minuten-Werten von jeweils 57 und Ausgangswerten zwischen 9 und 24 $\mu\text{E/ml}$.

Bei zwei weiteren Versuchspersonen dauert der Abfall vom höchsten Insulinspiegel zu niedrigeren Werten 60 Min., und diese Werte liegen bei beiden Versuchspersonen deutlich unter den Insulinspiegeln zum Zeitpunkt der Gabe von Glicornurid und deutlich über den Nüchternwerten (Abb.Nr. 4). So wurde bei der Übergewichtigen Versuchsperson ein dem Höchstwert folgender niedriger Wert von 121 in der 210. Min. gegenüber dem 120-Minuten-Wert von 192 und einem Nüchternwert von 54 $\mu\text{E/ml}$ bzw. bei der anderen Versuchsperson ein niedriger Wert von 113 in der 210. Minute gegenüber dem 120-Minuten-Wert von 133 und einem Nüchternwert von 10 $\mu\text{E/ml}$ gemessen.

Zum Versuchsende hin, in der 240. Minute erfolgt bei einer Versuchsperson ein Abfall der Insulinspiegel innerhalb weiterer 15 Min. von 210 auf 132 $\mu\text{E/ml}$. Dieser Endwert liegt somit um 106 $\mu\text{E/ml}$ über dem Nüchternwert.

Bei zwei weiteren Versuchspersonen fallen die Insulinspiegel innerhalb der folgenden 30 Min. zum Versuchsende hin ab. Die Endwerte liegen bei einer Versuchsperson um 99 $\mu\text{E/ml}$ und bei der anderen um 29 $\mu\text{E/ml}$ über dem Ausgangswert.

Die Seruminsulinspiegel bei den nächsten zwei Versuchspersonen steigen zum Versuchsende hin an und liegen einmal um 109 bzw. 135 μ E/ml über den Ausgangswerten.

2.____Blutzucker

Die Blutzuckerspiegel steigen nach 15 Minuten nach Beginn der kontinuierlichen Glucosezufuhr an und erreichen ihre Höchstwerte zwischen der 30. und 60. Min., zwischen 115 und 158 mg %. Die Nüchternspiegel bewegen sich zwischen 65 und 92 mg %. Nach der 60. Min. fallen die Blutzuckerspiegel wieder ab. Der Abfall beträgt bei den einzelnen Versuchspersonen bis zur 120. Minute 3, 12, 25 mg %; bei einer Versuchsperson ist kein Absinken erkennbar, während bei einer weiteren Versuchsperson ein Anstieg von 15 mg % zu verzeichnen ist. 120 Minuten nach Beginn der Glucoseinfusion werden 25 mg Glibornurid per os gegeben und man beobachtet bereits nach 15 Min. ein Absinken der Blutzuckerspiegel um ca. 15 mg % bei drei Versuchspersonen. Der Abfall wird 30 Minuten nach Gabe des Medikaments, 150. Min. nach Beginn der Glucosezufuhr deutlicher, und beträgt bei drei Versuchspersonen zwischen 27 und 34 mg %. Am Versuchsende, in der 240. Min. liegen die Blutzuckerspiegel unter den Blutzuckerwerten in der 120. Min. und bewegen sich hier zwischen 48 und 90 mg % gegenüber 120-Minuten-Werten zwischen 90 und 138 mg %.

3.----Freie Fettsäuren

Die Spiegel der FFS liegen bei drei Versuchspersonen am Anfang bei Werten zwischen 1,34; 1,39 und 2,1 mval/l (übergewichtige Versuchsperson). Bei zwei weiteren Versuchspersonen bewegen sich die Nüchternspiegel zwischen 0,32 und 0,39 mval/l. 15 Min. nach Anlegen der Glucosezufuhr fallen die Konzentrationen der FFS rasch auf niedrigere Werte ab und erreichen die niedrigsten Werte zwischen der 195. und 210. Min., die hier zwischen 0,04 und 0,29 mval/l liegen. Bereits bei 120 Min., dem Zeitpunkt der zusätzlichen Gabe von Glibornurid liegen die Spiegel der FFS bei Werten zwischen 0,19 und 0,38 mval/l. Die Gabe des Medikamentes beeinflusst die Spiegel der FFS nur unwesentlich. Nach Gabe von Glibornurid fallen die Spiegel der FFS weiter ab als im vergleichbaren Zeitraum mit alleiniger Glucosezufuhr.

Tab.: 7 Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von
25 mg Glibornurid an zwei Diabetikern
(1 männl., 1 weibl. Versuchsperson) auf
den Seruminsulinspiegel (1.), Glutglucose-
spiegel (2.) und Spiegel der FFS (3.)

1. Insulin (Konzentration im Serum in μ E/ml)

		25 mg Glibornurid													
min.	-15'	-5'	↓ o 15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	150'	180'	210'	240'	270'
B.	-15,5	21,5	32,5	38	43	23	30	28	31	34	37	35	31	34	46
P.	37	35	48	45	43	43	52	61	39	27	35	24	37	17	-

2. Blutzucker (Konzentration in mg/100 ml)

		25 mg Glibornurid													
min.	-15'	-5'	↓ o 15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	150'	180'	210'	240'	270'
B.	125	123	130	130	112	100	98	100	99	107	107	121	108	113	125
P.	189	186	186	186	174	170	171	163	165	158	143	143	123	122	-

Freie
3. Fettsäuren (Konzentration in mval/1000 ml)

		25 mg Glibornurid													
min.	-15'	-5'	↓ o 15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	150'	180'	210'	240'	270'
B.	0,53	-	0,85	-	0,69	-	0,55	-	0,6	-	1,1	-	0,99	-	1,06
P.	0,67	-	0,74	-	0,9	-	0,72	-	0,79	-	1,13	-	1,06	1,04	-

↓ = Zeitpunkt Null (o), Gabe des Medikaments

Tab.: 3 Wirkung einer einmaligen oralen Gabe von
25 mg Glibornurid bzw. 5 mg Glibenclamid an
zwei Gesunden auf den Seruminsulinspiegel (1.),
Blutglucosespiegel (2.) und Spiegel der
FFS (3.)

1. Insulin (Konzentration im Serum in μ E/ml)

	(x)															
min.	-20°	-10°	$\overset{\circ}{\downarrow}$ 15°	30°	45°	60°	75°	90°	105°	120°	150°	180°	210°	240°	270°	
Hol.	2	5	9	2	14	9	7	9,5	9,5	8	7,5	8	15	15	7	
Min.	15,5	12,9	11	21	-	-	-	17	12	14	15,8	11	11	14	-	

2. Blutzucker (Konzentration in mg/100 ml)

	(x)														
min.	-20°	-10°	$\overset{\circ}{\downarrow}$ 15°	30°	45°	60°	75°	90°	105°	120°	150°	180°	210°	240°	270°
Hol.	74	75	72	65	65	62	62	59	60	60	60	61	60	60	64
Min.	78	90	82	80	-	-	-	81	71	70	73	75	77	82	-

3. Freie Fettsäuren (Konzentration in mval/1000 ml)

	(x)														
min.	-20°	-10°	$\overset{\circ}{\downarrow}$ 15°	30°	45°	60°	75°	90°	105°	120°	150°	180°	210°	240°	270°
Hol.	0,88	1,06	-	1,34	-	1,41	-	1,2	-	1,25	-	1,31	-	2,12	1,27
Min.	0,36	0,37	0,35	-	-	-	-	0,41	0,33	0,41	0,42	-	0,83	1,23	-

Zeichenerklärung: (x) = Orale Gabe von 25 mg Glibornurid
bzw. 5 mg Glibenclamid

Hol./Min. = Versuchspersonen

Versuchsperson Min. erhielt Glibenclamid und

Versuchsperson Hol. erhielt Glibornurid

$\downarrow$ = Zeitpunkt Null, Gabe des Medikaments

Tab.: 4

Wirkung einer kontinuierlichen intra gastralen flüssigen
Formeldiät an zwei Gesunden auf den Seruminsulinspiegel (1.),
Blutglucosespiegel (2.) und Spiegel der FFS (3.)

1. <u>Insulin</u>		(Konzentration in μ U/ml)																	
		(x)																	
min.		-20'	-10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'
Mink.	9	14	12	10	27	37	34	27	45,5	52	-	66	-	42	-	35,5	-	28	
Iwaz.	19	13	16	21,5	18	21,5	25	52	27,5	21	24	29,5	35	24	27,5	19	29,5	19	

2. <u>Blutzucker</u>		(Konzentration in mg/100 ml)																	
		(x)																	
min.		-20'	-10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'
Mink.	84	81	81	88	115	120	114	102	100	102	-	120	-	92	-	102	-	91	
Iwaz.	85	82	86	86	100	107	115	105	104	95	85	86	90	99	91	83	88	90	

3. <u>Freie Fettsäuren</u>		(Konzentration in mval/1000 ml)																	
		(x) ₀																	
min.		-20'	-10'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'
Mink.	0,98	1,13	0,82	-	0,53	-	0,43	-	0,23	-	-	0,23	-	-	-	-	0,43	-	0,43
Iwaz.	0,91	1,22	1,02	-	0,77	-	0,64	-	0,43	-	0,52	-	-	-	-	0,61	-	-	0,5

Zeichenerklärung: (x) = intra gastrale Nahrungszufuhr 0,5 l/Std.

Mink./Iwaz. = Versuchspersonen

↓ = Zeitpunkt Null (0), Beginn der intra gastralen Nahrungszufuhr

Tab.: 5

Wirkung einer kontinuierlichen intrastralen Zufuhr 10 %iger Glucoselösung an zwei Gesunden auf den Seruminsulinspiegel (1.), Blutglucosespiegel (2.) und Spiegel der freien Fettsäuren (3.)

1. <u>Insulin</u> (Konzentration im Serum in μ E/ml)																					
(x)																					
min.	-20'	-10'	-15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'			
Pet.	17,5	17,5	72	78	168	214	200	218	200	142	166	182	214	155	151	136	178	147			
Schm.	7,5	5	18,5	38	38	59	661	24,5	140	73	66	40	45	59	80	40	45	40			

2. <u>Blutzucker</u> (Konzentration in mg/100 ml)																					
(x)																					
min.	-20'	-10'	-15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'			
Pet.	80	80	105	110	125	130	117	112	105	94	96	106	110	104	100	98	95	94			
Schm.	76	80	90	108	122	115	115	102	97	85	80	76	76	76	75	71	75	64			

3. <u>Freie Fettsäuren</u> (Konzentration in mval/1000 ml)																					
(x)																					
min.	-20'	-10'	-15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'			
Pet.	0,67	0,56	0,83	-	0,51	-	0,39	-	0,24	-	0,21	-	-	0,2	-	-	-	0,21			
Schm.	0,59	0,48	0,48	-	0,29	-	0,19	-	0,21	-	0,21	-	0,21	-	0,21	-	0,21	-	0,21		

Zeichenerklärung: (x) = intrastrale Glucosezufuhr (0,5 l 10 %ige Glucoselsg./Std.)
 ↓ = Zeitpunkt Null (0)

1
2
3

Tab.: 6

Wirkung einer kontinuierlichen intraagastralen Zufuhr 10 %iger Glucose-
lösung und zusätzlicher oraler Gabe von 25 mg Glibornurid an fünf
Gesunden auf den Seruminsulinspiegel (1.), Blutglucosespiegel (2.)
und Spiegel der freien Fettsäure (3.)

1. <u>Insulin</u>		(Konzentration im Serum in $\mu\text{E/ml}$)																	
		(x) $\downarrow$ (o) $\uparrow$ intraagstr. Glucosezufuhr								(o) 25 mg Glibornurid per os									
min.	-20'	-10'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'
Sch.	16	24	29	24	23	16	35	35	43	57	66	151	181	121	61	87	210	132	
Min.	15	12	14	40	42	34	40	66	75	57	169	169	162	56	185	192	155	110	
Pet.	39	54	61	125	165	200	210	205	185	192	215	225	180	169	125	121	177	190	
Grei.	11	9	29	46	40	34	55	55	51	57	133	74	55	74	104	109	68	38	
Lach.	20	10	20	33	53	61	69	72	105	133	110	180	200	143	123	113	85	119	

2. <u>Blutzucker</u>		(Konzentration in mg/100 ml)																	
		(x) $\downarrow$ (o) $\uparrow$								(o)									
min.	-20'	-10'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'
Sch.	82	82	98	120	105	100	105	115	117	115	120	105	98	96	73	88	95	88	
Min.	87	92	100	158	172	138	136	150	140	138	125	115	104	98	95	97	92	90	
Pet.	72	77	90	104	120	125	119	102	92	100	100	102	87	77	70	74	76	81	
Grei.	75	75	85	115	102	95	100	95	90	90	88	62	60	68	68	70	65	48	
Lach.	68	65	80	105	125	140	137	130	130	122	108	105	95	80	80	72	60	60	

3. <u>Freie Fettsäuren</u>		(Konzentration in mval/1000 ml)																	
		(x) $\downarrow$ (o) $\uparrow$								(o)									
min.	-20'	-10'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'	150'	165'	180'	195'	210'	225'	240'
Sch.	0,39	-	0,26	-	0,19	-	-	0,23	-	0,19	-	0,19	-	0,21	-	0,14	-	0,15	
Min.	1,34	-	1,03	-	0,27	-	0,23	-	0,24	-	0,21	-	0,21	-	0,22	-	0,21	0,38	
Pet.	2,1	1,76	1,76	-	1,72	-	0,55	-	0,25	-	0,23	-	0,06	-	0,04	-	-	0,05	
Grei.	0,39	0,32	0,23	-	0,23	-	0,32	-	-	0,38	-	0,26	-	0,2	-	0,19	-	0,22	
Lach.	1,39	1,25	-	1,13	-	0,64	-	0,41	-	-	0,3	-	0,26	-	0,29	-	-	0,25	

$\downarrow$ = Zeitpunkt Null (o), Beginn der intraagastralen Zufuhr 10 %iger Glucoselösung

D) DISKUSSION

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde die intragastrale kontinuierliche Nahrungszufuhr über eine Nasensonde gewählt, um bei den Versuchspersonen den Stress des dauernden, stoßweisen Glucosetrinkens in kurzen Zeitabständen und die damit verbundenen Unverträglichkeiterscheinungen, wie über Geschmack, Ekel, Erbrechen (34) von vorneherein auszuschließen.

Alle Versuchspersonen tolerierten die Nahrungszufuhr in der angegebenen Weise sehr gut und es kam während der Versuche zu keinerlei Zwischenfällen. Eine kontinuierliche Resorption der Nahrung ließ sich durch diese Versuchsanordnung nicht erreichen, da hierbei auch die stoßweise Magenentleerung eine Rolle spielt, die nicht außer Acht gelassen werden kann und die durch die Versuchsanordnung nicht umgangen werden konnte. Die Sonde wurde intragastral und nicht intraduodenal gelegt, um die physiologischen Verhältnisse der Nahrungsaufnahme zu simulieren.

Kritische Punkte in der Beurteilung der geschilderten Versuchsanordnung sind neben den unbeeinflussbaren Faktoren der schubweisen Magenentleerung, die Pylorusfunktion, die Unnatürlichkeit derartig langer Belastungen mit einem Mono- bzw. Disaccharid und verschiedene intestinale Resorptionsverhältnisse, die in den Versuchsablauf eingreifen.

Ebenso darf nicht übersehen werden, daß am Ende des Versuches sich außerdem noch eine unbekannte Menge der zugeführten Nahrung im Intestinum befindet. Weitere Einflüsse anderer Faktoren des Intestins und der Leber spielen ebenfalls eine Rolle (18).

Mehnert et al (35) haben die Resorptionskapazität für Glucose im Darm untersucht und gefunden, daß diese, zumindest bis zur Zufuhr rate 1,0 g/kg Körpergewicht/Stunde, als ausreichend angesehen werden kann. In den vorliegenden Untersuchungen überstiegen die Zufuhr rates 0,64 g/kg/Stunde für Glucose nicht.

I. Das Verhalten der Serumin sulinspiegel

Von einer parenteralen Nahrungszufuhr wurde abgesehen, um nicht die bekannten und vielfach beschriebenen Wirkungen gastrointestinaler Hormone auf die Insulinfreisetzung zu umgehen. Einige Autoren berichten über einen stärkeren Insulinanstieg nach oralen Glucosestoßbelastungen gegenüber entsprechenden intravenösen Belastungen, was u.a. auf die Wirkung gastrointestinaler Hormone zurückgeführt wird.

(20, 36, 39, 42, 44) Marshall et al. (34) konnten zeigen, daß die Insulinspiegel in Reaktion zum Blutglucosespiegel auch bei kontinuierlicher oraler Glucosezufuhr wesentlich stärker ansteigen als bei intravenöser Zufuhr.

In den vorliegenden Untersuchungen mit intragastraler Nahrungszufuhr, die bei zwei Versuchspersonen aus einer flüssigen Formeldiät (s.Tab. 1) und bei weiteren sieben Versuchspersonen aus einer 10 %igen Glucoselösung bestand, setzt mit Zufuhr der Nahrung ein sofortiger Anstieg der Seruminsulinspiegel ein. Die Maxima der Insulinspiegel waren bei den beiden Versuchspersonen, denen Formeldiät zugeführt wurde, nach 90 bzw. 150 Min. erreicht; dem Maximum folgte ein Abfall der Insulinspiegel zum Versuchsende hin, der sich zwischenzeitlich mit geringen Insulinanstiegen abwechselte. Da nach Formeldiät die Schwankungen der Insulinspiegel sehr stark waren, wurde deshalb die Nahrungszufuhr auf 10 %ige Glucoselösung umgestellt.

Die durch die Formeldiät hervorgerufenen Schwankungen der Insulinspiegel über die gesamte Zeitdauer des Versuchs könnten auf die Tatsache zurückzuführen sein, daß das in der Formeldiät enthaltene Glucosin ein Polysaccharid darstellt, für das als Mehrfachzucker andere Resorptionsbedingungen und Abbauverhältnisse im Darm vorherrschen als für das Monosaccharid Glucose, und daß die in der Formeldiät enthaltenen anderen Nahrungskomponenten wie Eiweiß und Fett in bestimmter Zusammensetzung (s.Tab. 1) ebenfalls die individuelle Resorption in Magen und Darm beeinflussen. Die Formeldiät entspricht der Zusammensetzung einer üblichen Nahrung und wurde in zwei Versuchen verwendet. Die Ergebnisse waren aber nicht verwertbar, da zu große Schwankungen der Insulinspiegel auftraten.

Der Grad und die Höhe der Insulinfreisetzung bei intra-gastraler Glucosezufuhr ist, in diesen Untersuchungen, größer als bei Zufuhr von Formeldiät.

Marshall und Mitarbeiter (34) stellten in ihren Untersuchungen über das Verhalten der Insulinspiegel unter oraler Maltosegabe im Vergleich zur Glucosezufuhr (Zufuhr-raten: Maltose und Glucose 1,0 g/kg/Stunde) bei der Gabe des Disaccharids Maltose höhere Insulinspiegel als bei oraler Glucosegabe fest, konnten jedoch diesen Sachverhalt nicht erklären.

Um Vergleichswerte für die einzelnen Parameter zu bekommen und die Vergleichbarkeit der Methode für die späteren Untersuchungen zu überprüfen, wurden auch Untersuchungen ohne Nahrungszufuhr an zwei nüchternen Gesunden und zwei Diabetikern durchgeführt. In den späteren Untersuchungen sollte gezeigt werden, in wie weit und in welchem Ausmaß Glibornurid in der Lage ist, die Insulininkretion des Pankreas, das durch eine Zufuhr 10 %iger Glucosenahrung bereits zu gesteigerter Insulinfreisetzung angeregt wurde, noch weiter zu stimulieren.

So verzeichnet man bei den Seruminsulinspiegeln an der nüchternen Versuchsperson, nach oraler Verabreichung von 25 mg Glibornurid, innerhalb von 60 Min. einen Anstieg auf ein Maximum und wieder einen Abfall auf die Höhe der Ausgangswerte (26, 49).

Die intragastrale Glucosezufuhr führt zu höheren Seruminsulinspiegeln als die einmalige Gabe von 25 mg Glibornurid (s. Abb. 2a). Die Insulininkretion wird durch die intragastrale Glucosezufuhr angeregt, und es zeigt sich, daß gegenüber Untersuchungen an nüchternen, nur mit einmaliger Glibornurid-Gabe behandelte Versuchspersonen, die erreichten Insulinspiegel unter Nahrungszufuhr über den gesamten Zeitraum der Versuchsdauer (= 4 Stunden) deutlich höher liegen als bei Glibornurid allein.

Werden nun zusätzlich zur intragastralen Glucosezufuhr, zwei Stunden nach Beginn der Nahrungsinfusion, 25 mg Glibornurid per os verabreicht, so beobachtet man erneut einen Anstieg der Seruminsulinspiegel und damit eine weitere Steigerung der Insulininkretion (s. Abb. 3a). Während nach Glibornurid allein der Insulinspiegel nach 30 Minuten wieder abfällt und zwar annähernd wieder bis zum Ausgangswert, bleiben nach Glibornurid und intragastraler Glucosezufuhr die Insulinspiegel bis zwei Stunden nach Gabe des Medikaments (= Ende des Versuchs) auf einem höheren Niveau, obwohl 30 - 45 Minuten nach Gabe von Glibornurid und dem initialen Anstieg wieder ein Abfall zu verzeichnen ist, die Insulinspiegel aber nicht bis an die Ausgangswerte herankommen. Am Ende des Versuches, vier Stunden nach Beginn der Glucosezufuhr und zwei Stunden nach zusätzlicher Gabe von 25 mg Glibornurid, lagen die Seruminsulinspiegel noch deutlich über den Ausgangswerten bzw. den Werten zum Zeitpunkt der Medikation

Durch die intragastrale Glucosezufuhr wird die Insulininkretion des Pankreas angeregt, die durch die zusätzliche Applikation von Glibornurid noch eine Steigerung erfährt. So werden die Seruminsulinkonzentrationen 240 Min. nach Gabe von 25 mg Glibornurid beim nüchternen Gesunden im Durchschnitt mit $16,0 \mu\text{E/ml} - \pm 3,45$ angegeben (49), während sie in der vorliegenden Arbeit nach Glucosezufuhr zusammen mit Glibornuridgabe sich zwischen $110 - 190 \mu\text{E/ml}$ und bei einer Versuchsperson bei $38 \mu\text{E/ml}$ bewegen.

Untersuchungen von Schöffling et al. (25) bestätigen diese Ergebnisse mit einer weiteren Steigerung der Insulininkretion der Sulfonylharnstoffe (Glibornurid) durch Glucose. Die durch Glucose induzierte Insulininkretion vermag danach Sulfonylharnstoff, hier speziell Glibornurid, allerdings nicht zu potenzieren. Die Steigerung liegt lediglich im additiven Bereich.

Zur Deutung der Untersuchungen am Diabetiker und dem Verhalten der Insulinspiegel nach Glibornuridgabe verweise ich auf Ergebnisse desselben Arbeitskreises an einem größeren Untersuchungsgut (26, 49). Der erhöhte Insulinspiegel im Nüchternserum bei einem übergewichtigen Diabetiker (s.a. Abb. 1a) ist eine Tatsache, die von Kreisberg et al. (31) des öfteren beobachtet und beschrieben wurde.

Das Verhalten der Seruminsulinspiegel bei zwei gesunden Versuchspersonen nach oraler Gabe verschiedener

Sulfonylharnstoffe (25 mg Glibornurid bzw. 5 mg Glibenclamid) ist ebenfalls in früheren Arbeiten desselben Arbeitskreises (49) an größerem Untersuchungsgut ausführlich beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls 2 solche Untersuchungen durchgeführt (s.Abb. 1a) die dasselbe Ergebnis brachten und die unterschiedliche Insulinreaktionen auf orale Sulfonylharnstoffgabe zeigen. Zahlreiche Autoren beschrieben bereits häufig diese unterschiedlichen Insulinreaktionen bei Gesunden und Altersdiabetikern nach oraler oder i.v. Verabreichung von Sulfonylharnstoffen (16, 17, 43, 28, 43, 47, 52).

II. Das Verhalten der Blutglucosespiegel

Marshall und Mitarbeiter (34) verweisen in ihren Untersuchungen auf die Rolle der unterschiedlichen Anflutgeschwindigkeit der Glucose bei oraler bzw. intravenöser Stoßbelastung mit völlig verschiedenen Blutglucoseprofilen. Während bei intravenöser Glucosezufuhr über längere Zeit die Blutglucosespiegel ein "steady-state" mit nur geringen Schwankungen erreichen, treten bei kontinuierlichen, oralen Glucosegaben erhebliche Schwankungen auf. Meine Untersuchungen bestätigen im wesentlichen diese Aussagen. Ein "steady-state" der Blutglucosespiegel konnte über den Zeitraum des Versuches in der geschilderten Versuchsanordnung

nicht erreicht werden (s. Abb. 2b). Bei intragastraler Glucosezufuhr kommt es zu einem initialen Anstieg der Blutzuckerspiegel, die nach einer Dauer von 30 - 60 Min. zu niedrigeren Spiegeln abfallen. Die Gipfel der späteren Blutglucoseschwankungen überschreiten zwar nie den initialen Gipfel, aber die Schwankungen innerhalb dieses Bereichs sind so groß, daß hier nicht von einem "steady-state" gesprochen werden kann (s. Abb. 2b).

Wesentliche Unterschiede im Verhalten der Blutglucosespiegel bei intragastraler Glucosezufuhr und intragastraler Formeldiät (s. Abb. 2b) konnten bei den durchgeführten Untersuchungen nicht festgestellt werden. Es treten bei beiden Nahrungsformen im Verhalten der Blutglucosespiegel nach Erreichen der initialen Gipfel Schwankungen im Verlauf der späteren Blutglucosespiegel auf. Die Gipfel der späteren Blutglucosespiegel überschreiten nie den initialen Gipfel.

Durch die zusätzliche orale Gabe von 25 mg Glibornurid, zwei Stunden nach Beginn der intragastralen Glucosezufuhr, wird ein deutliches Absinken der Blutglucosespiegel erreicht (s. Abb. 3b). Am Versuchsende nach 240 Min., gelangen die Blutzuckerspiegel annähernd in die Ausgangslage zurück.

Während intragastraler Zufuhr von 10 %iger Glukoselösung verhindert Glibornurid eine weitere Steigerung des Blutzuckers. Die erreichten Blutglucosespiegel bei alleiniger Glucosegabe liegen bei Werten zwischen 115 und 170 mg %, und nach 120 Minuten, dem Zeitpunkt der Gabe von zusätzlich 25 mg Glibornurid, bei Werten zwischen 90 und 140 mg %. Bei Blucose- und gleichzeitiger Glibornuridgabe ist ein Abfall der Spiegel am Versuchsende auf Werte zwischen 50 und 90 mg % zu erkennen. Der Abfall der Blutglucosespiegel war 60 - 120 Min. nach Einnahme von Glibornurid am größten (s. Abb. 3b).

Das unterschiedlich ausgeprägte Abfallen der Blutglucosepiegel bei den einzelnen Versuchspersonen könnte man sich durch die pharmakokinetischen Eigenschaften von Glibornurid erklären. So zeigen Untersuchungen von Rentsch et al., daß die Halbwertszeiten der Elimination verschiedener Versuchspersonen für Glibornurid erheblich schwanken. Bei diesen Versuchspersonen lag die Streuweite der Eliminationshalbwertszeit im Bereich von 5,3 bis 10,9 Stunden (Mittelwert 8,2 Stunden). Da oral und parenteral gegebenes Glibornurid mit derselben Geschwindigkeit aus dem Organismus eliminiert wird, gilt diese Feststellung der unterschiedlichen Eliminationsgeschwindigkeit auch für das Verhalten der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit.

Die Absorptionsquote für Glibornurid beträgt nach oraler Gabe im Mittel 91 % der verabreichten Dosis (56).

Die maximalen Plasmakonzentrationen sind nach 2 - 4 Stunden erreicht (57) was mit den individuellen Resorptionsgeschwindigkeiten für Glibornurid zusammenhängt (s.a. 25). Ergebnisse aus vergleichbaren Arbeiten von Schöffling et al. (24) zeigen, daß bei oraler Gabe von Glibornurid, ohne gleichzeitige intragastrale Glucosezufuhr, es beim Gesunden erst nach 120 - 180 Minuten zu stärksten Blutzuckerabfällen kommt. In den Untersuchungen kommt man weiter zu dem Schluß, daß die maximale Blutzuckersenkung bei oral verabreichtem Sulfonylharnstoff im Gegensatz zu den i.v.-Belastungen nicht immer zum gleichen Zeitpunkt auftritt, sondern variiert entsprechend der individuellen Resorptionsgeschwindigkeit zwischen 120 - 180 Min. (24).

Die Blutglucosespiegel der beiden untersuchten Diabetiker (s. Abb. 1b) sowie weiterer elf Diabetiker aus Untersuchungen desselben Arbeitskreises (49) zeigen, daß nach dem Insulinanstieg eine deutliche Senkung der Blutglucosespiegel festzustellen ist, deren Minima im Mittel nach 240 Min. erreicht werden. Eine Diabetikerin zeigt von diesen Ergebnissen insofern eine uncharakteristische Abweichung, als das Minimum der Blutglucosespiegel hier bereits nach 75 Min. erreicht wird und im weiteren Verlauf mit dem Ansteigen der Seruminsulinspiegel auch die Blutglucosespiegel ansteigen und am Versuchsende wieder die Ausgangswerte erreichen. Bei dieser Patientin lag zum Zeitpunkt der Untersuchung ein latenter Diabetes vor, der inzwischen in einen manifesten Diabetes übergegangen ist.

Zur Deutung dieses Verhaltens weise ich auf die von Winklhofer und Herrlinger und Mitarbeiter (26) durchgeführten Untersuchungen an einer Reihe von Diabetikern hin (26, 49).

Während bei den Gesunden bei anderen Untersuchungen die Minima der Blutglucosespiegel nach Glibornurid ohne gleichzeitige Glucosezufuhr durchschnittlich schon nach 60 Min. erreicht sind (26, 49), liegen sie bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Versuchspersonen (s.Abb. 1b) bei 90 bzw. 120 Min.

Schöffling und Mitarbeiter (25) konnten u.a. auch für Glibornurid zeigen, daß im Gegensatz zu Untersuchungen an Normalpersonen, bei denen die Blutzuckerspiegel unter der gleichen Sulfonylharnstoffdosierung bereits nach 150 Min. die Nüchternwerte wieder erreicht hatten, die blutzuckersenkende Wirkung bei den Diabetikern zumindest über 180 Min. anhielt. Offensichtlich löst beim Altersdiabetiker die Sulfonylharnstoffgabe eine vermehrte Insulinfreisetzung durch das Pankreas aus. Untersuchungen von Pfeiffer et al. zeigen, daß der Altersdiabetiker auf den physiologischen Reiz des Glucoseanstiegs nicht mehr oder nicht mehr genügend biologisch aktives Insulin in Freiheit setzen kann. Durch Sulfonylharnstoffe wie Glibornurid wird diese Starre der Insulininkretion zwar durchbrochen. Die Regeneration mobilisierbaren Insulins nach der durch Sulfonylharnstoffe

erzwungenen Ausschüttung ist jedoch verzögert (58).
Die Sulfonylharnstoffe wirken somit beim Altersdiabetiker wesentlich länger als beim Stoffwechselgesunden.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Glibornurid tritt bei den Altersdiabetikern langsamer ein als bei den gesunden jungen Personen (s. Abb. 5), sie hält aber in dem beobachteten Zeitraum stärker an. Glibornurid hat in der verwendeten Dosierung und Verabreichungsweise keine zu drastische, eher eine protrahierte Wirkung auf den Blutzuckerspiegel des Diabetikers. Als Ursache dieses Verlaufes der Blutzuckerkurve dürfte der protrahierte Abfall der Insulinspiegel nach Glibornurid beim Altersdiabetiker anzusehen sein (s. Herrlinger et al., 26, 49).

III. Verhalten der Spiegel der freien Fettsäuren

Zur Deutung des Verhaltens der FFS-Spiegel unter Nahrungszufuhr bzw. unter Nahrungszufuhr und Glibornuridgabe ist es von Bedeutung, das Verhalten der FFS-Spiegel von Diabetikern und Gesunden nach einmaliger oraler Gabe von Glibornurid zu kennen.

Nach Untersuchungen desselben Arbeitskreises (26, 49, s.a. Abb. 7a, b) und den vorliegenden Untersuchungen zeigen die FFS folgendes Verhalten: Einem Abfall der FFS geht ein Anstieg des Seruminsulins voran, so daß sich dieser Abfall der FFS wahrscheinlich auf den antilipolytischen Effekt des körpereigenen Insulins zurückführen läßt (s. Abb. 8a, b und 1c). Da die Hauptwirkung der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe im wesentlichen in einer Stimulation der Insulinfreisetzung besteht, lassen sich Untersuchungen über die Wirkung von Insulin auf die Spiegel der FFS (5, 30, 45, 46) mit eigenen und den Untersuchungen desselben Arbeitskreises (26, 49) vergleichen.

Schmidt et al. (46) beobachtete nach Gabe von 0,1 I.E. Altinsulin i.v. nach 15 - 30 Min. einen Abfall der FFS, anschließend einen Anstieg der Spiegel der FFS. Das Verhalten der Konzentrationen der FFS ist denen nach Glibornuridgabe ähnlich. Der gegenregulative Effekt - der Wiederanstieg der Spiegel der FFS - läßt sich im wesentlichen auf eine Wirkung der Katecholamine zurückführen, denn durch Betarezeptorenblockade kann der erneute Anstieg der Spiegel der FFS nach dem anfänglichen Abfall gehemmt werden.

Kattermann et al. (30) beschrieb in seinen Untersuchungen, in denen 1 - 2 g Tolbutamid verabreicht wurden, einen leichten, nicht signifikanten Abfall der Spiegel der FFS und Ketonkörper. Nach Kattermann et al. (30) greifen die Sulfonylharnstoffe über Insulin in der Leber insoweit ein, als Insulin die Bildung und Abgabe der Glucose hemmt.

Der antilipolytische Effekt könnte jedoch nicht nur insulinbedingt sein, sondern noch andere, extrapankreatische Wirkungen der Sulfonylharnstoffe als Ursache haben. So wird in Untersuchungen von Beyer et al. (5) eine zusätzliche antilipolytische Wirkung der Sulfonylharnstoffen (u.a. auch für Glibornurid), die in geringem Ausmaß unabhängig von zugeführtem Insulin in vivo zu bestehen scheint, diskutiert. Die Diskussion ergibt, daß die Sulfonylharnstoffe, die für sich allein bereits eine geringe antilipolytische Wirkung als Eigenwirkung besitzen, bei zusätzlicher Gabe zur Insulininfusion zu einer ausgeprägten Verstärkung der Senkung der FFS im Serum führen. Der Abfall der Spiegel der FFS beruht möglicherweise auf einer Verstärkung der antilipolytischen Eigenwirkung des Insulins durch die Sulfonylharnstoffe (5).

Als weitere extrapankreatische Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die Beeinflussung der Lipolyse könnte auch ein direkter Effekt der Sulfonylharnstoffe auf die Lipolyse im Fettgewebe eine Rolle spielen, wie er z.B. in in-vitro Untersuchungen am Rattenfettgewebe von Rosak et al. (45) für Glibornurid und von Stone et al. (55) für Tolbutamid gezeigt werden konnte.

Die Untersuchungen mit intragastraler Glucosezufuhr zeigen, daß mit Beginn der Glucosegabe und der damit verbundenen Stimulation der Insulinfreisetzung, ein Abfall der Spiegel

der FFS zu verzeichnen ist. Als mögliche Erklärung kommt hier wieder der erwähnte antilipolytische Effekt des körpereigenen Insulins in Frage.

Auffallend ist das Verhalten der Spiegel der FFS in Relation zu den Insulinspiegeln bei intragastraler Zufuhr von Formeldiät (s. Abb. 2a, c). Noch bevor es zu einem merklichen Insulinanstieg kommt ist ein Abfall der Spiegel der FFS im Serum zu beobachten. Die Erklärung durch den antilipolytischen Effekt des Insulins auf die FFS läßt sich also hier nicht ohne Einschränkung anwenden. Eine genaue Klärung dieses Verhaltens bedarf weiterer Studien.

Die zusätzliche Applikation von 25 mg Glibornurid per os zur 10 %igen intragastralen Glucosezufuhr führte, entsprechend der weiteren Insulinfreisetzung, zu einem weiteren, jedoch nur kurz anhaltenden und verhältnismäßig geringen Abfall der Spiegel der FFS (s. Abb. 3c. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Untersuchungen von Haupt et al. (25).

Die antilipolytische Wirkung des durch die intragastrale Glucosezufuhr gesteigert sezernierten Insulins auf das Verhalten der Spiegel der FFS konnte demnach, wenn auch nur in geringem Ausmaß, durch die zusätzliche orale Gabe von Glibornurid im Sinne einer weiteren Senkung der Spiegel der FFS beeinflußt werden.

Zu diskutieren bleibt, daß trotz aller getroffenen Vorsichtsmaßnahmen bei der Versuchsanordnung die Streßeinflüsse auf einzelne Versuchspersonen nicht genügend ausgeschaltet werden konnten, und sich so bei einigen Versuchspersonen die hohen Nüchternspiegel der FFS im Serum, durch streßbedingte, vermehrte Katecholaminfreisetzung erklären. Auch Haupt et al. (25) berichtet in seinen Untersuchungen von erhöhten Konzentrationen der FFS, die durch streßbedingte Katecholaminfreisetzung nach Sulfonylharnstoffinjektionen hervorgerufen sind. Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Katecholaminen sind seit langem bekannt. Nach Untersuchungen von Cordes et al. (54) ist Glibornurid nicht in der Lage, die Adrenalinsekretion direkt zu stimulieren. Außerdem traten die erhöhten Spiegel der FFS bei einigen Versuchspersonen bereits vor der Gabe von Glibornurid bzw. der Nahrungszufuhr auf. Die hohen Nüchternspiegel der FFS bei einigen Versuchspersonen müßten also auf die durch die Versuchsanordnung (Nasensonde) hervorgerufene, streßbedingte Katecholaminfreisetzung und deren Einfluß auf das Verhalten der Spiegel der FFS, zurückzuführen sein.

E) ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchungen wurden unter der Fragestellung durchgeführt, in welchem Maße eine kontinuierliche intragastrale Nahrungszufuhr, die durch orale Gabe von 25 mg Glibornurid {1- [(1R)-2-endo-Hydroxy-3-endo-3-bornyl]-3-(p-tolylsulfonyl)-harnstoff} induzierte Insulinfreisetzung, das Verhalten der Blutglucosespiegel sowie der Spiegel der FFS im Serum beeinflusst.

Dabei wurden zunächst Versuche mit oraler Sulfonylharnstoffgabe ohne Nahrungszufuhr an zwei Diabetikern und zwei Gesunden durchgeführt. Ein Vergleich der beiden verabreichten Sulfonylharnstoffe Glibornurid und Glibenclamid ergab, daß Glibornurid bezüglich der Insulinausschüttung eine etwas stärkere Wirkung als Glibenclamid besitzt.

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß verschiedener intragastraler Nahrungszufuhr auf Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels zeigten, daß die Höhe der Insulinfreisetzung auf Zufuhr von 0,5 l 10 %iger Glucoselösung pro Stunde größer ist als auf Zufuhr derselben Menge Formeldiät definierter Zusammensetzung. Wesentliche Unterschiede im Verhalten der Blutglucosespiegel bzw. der Spiegel der FFS während der intragastralen Zufuhr beider Nahrungsformen konnten nicht festgestellt werden.

In weiteren Untersuchungen wurden fünf Stoffwechselgesunden zu Beginn der Untersuchung in der genannten Weise 10 %ige Glucoselösung intragastral zugeführt und nach 120 Minuten zusätzlich 25 mg Glibornurid verabreicht. Gleichzeitige Gabe von intragastraler Glucoselösung und Glibornurid führen zu höheren Insulinspiegeln als Glibornurid allein. Glibornurid verhindert zusammen mit Glucose den schnellen Abfall der Insulinspiegel und bewirkt, daß höhere Insulinspiegel über längere Zeit wirksam werden. Durch intragastrale Glucoseinfusion wird die Insulinfreisetzung angeregt, die durch die zusätzliche orale Applikation von 25 mg Glibornurid noch eine Steigerung erfährt. Glibornurid vermag zusammen mit Glucose die Wirkung auf die Insulininkretion der Beta-Zelle additiv zu steigern.

- Im Verhalten der Blutglucosespiegel zeigt sich, daß während intragastraler Zufuhr von 10 %iger Glucoselösung, Glibornurid eine weitere Steigerung des Blutzuckers verhindert. - Die Antilipolytische Wirkung, des durch die intragastrale Glucosezufuhr gesteigert sezernierten Insulins auf das Verhalten der Spiegel der FFS konnte, wenn auch nur in geringem Ausmaß, durch zusätzliche orale Gabe von 25 mg Glibornurid, im Sinne einer weiteren Senkung der Spiegel der FFS beeinflußt werden.

Abb.: 1a Die Wirkung von 25 mg Glibornurid (5mg Glibenclamid bei G_1) auf den Insulinspiegel vom zwei Gesunden und zwei Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe

- Diabetiker, erhielten 25 mg Glibornurid
- x Gesunde, G_1 erhielt 5mg Glibenclamid
- G_2 erhielt 25mg Glibornurid

$\mu E/m$ Insulin

Gabe des Sulfonharnstoffs per os

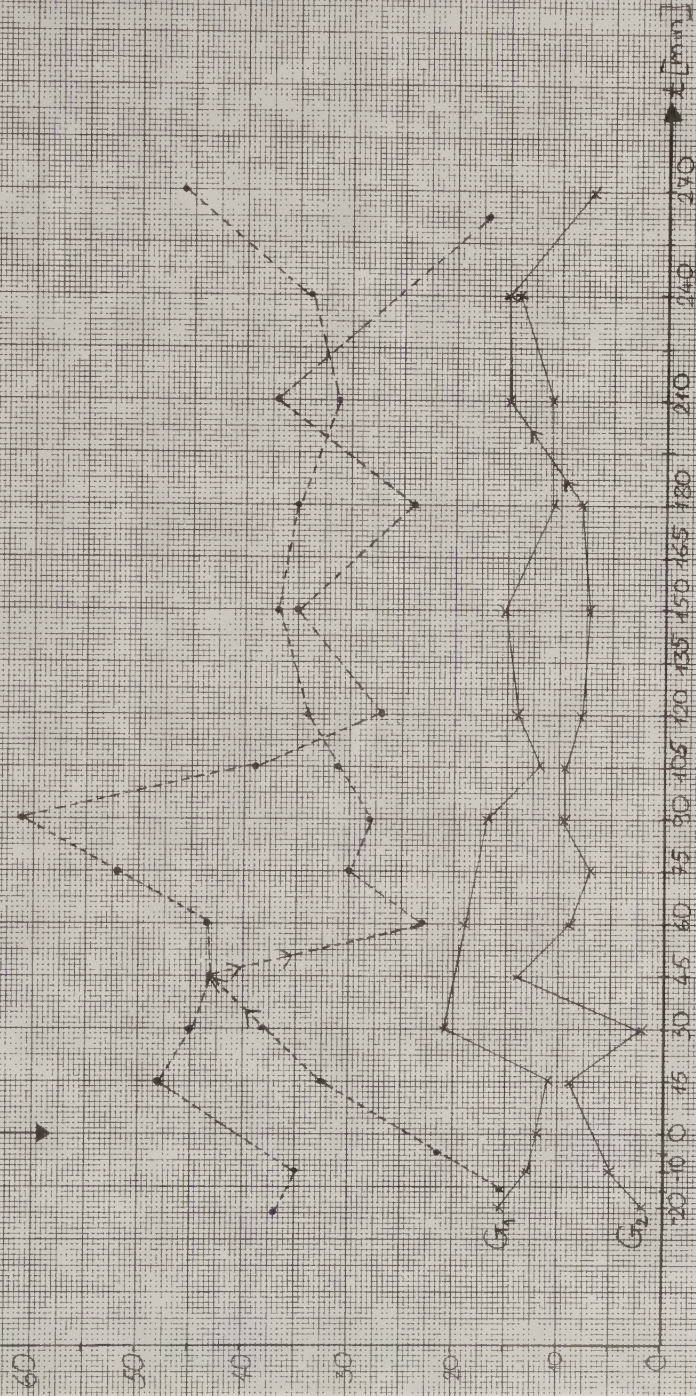


Abb.: 1b Die Wirkung von 25mg Glibornurid (5mg Glibornurid bei G_1) auf den Blutglucosespiegel von zwei Gesunden und zwei Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe

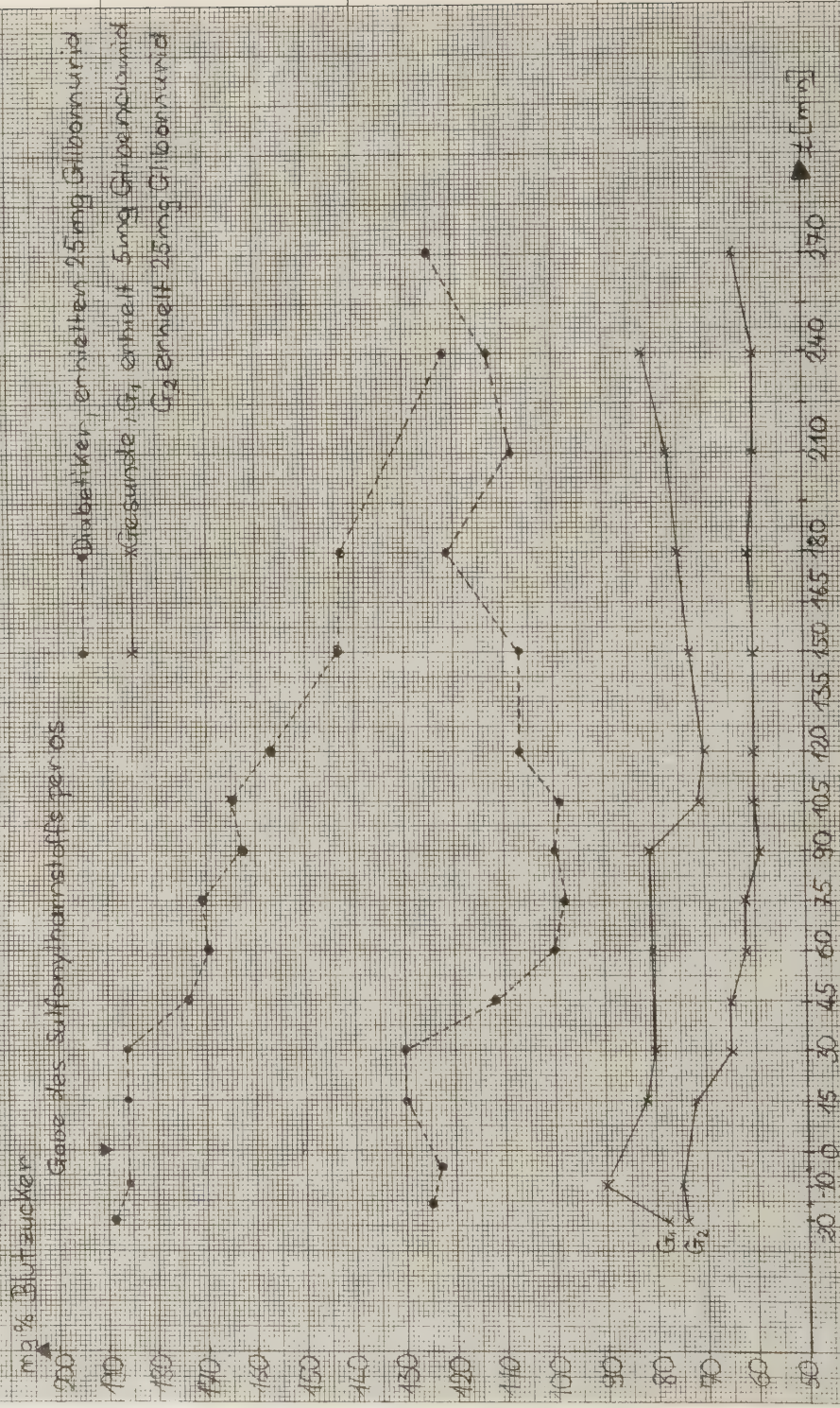
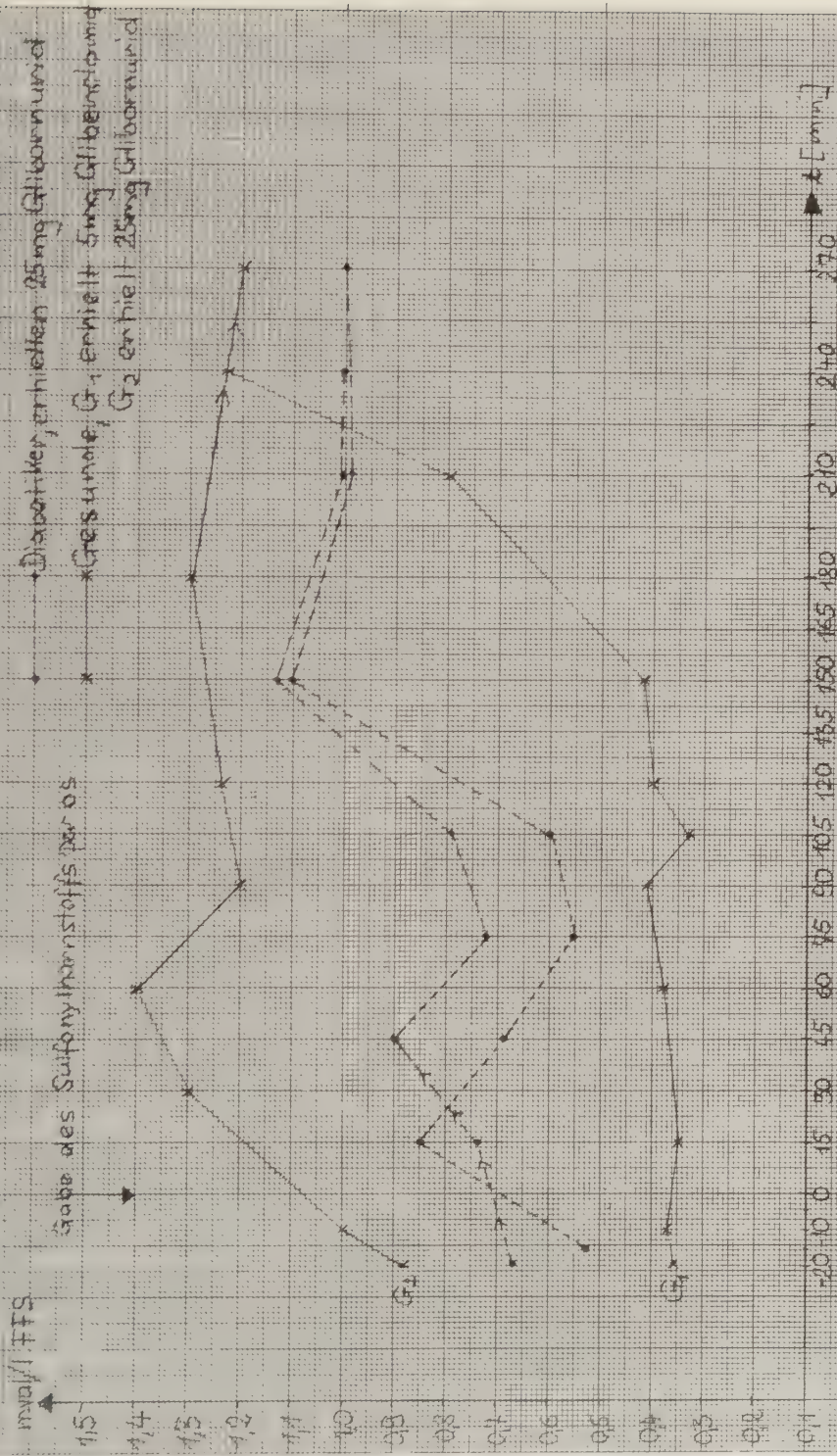


Abb. 1c. Die Wirkung von 25mg Glibornurid (5mg Glibornurid bei G_1) auf den Spiegel der FFS von zwei Gesunden und zwei Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe



Vergleich der Wirkungen einmaliger oraler Gaben von Sulfanylharnstoff und

kontinuierlicher intravenöser Nahrungszufuhr über die gesamte Versuchsdauer auf die Insulinpiegel von 6 bis 10 mU/l.



Abb. 2b

Vergleich der Wirkungen einmaliger oraler Gabe von Sulfonylharnstoff und kontinuierlichen intragastralen Nahrungszufuhr über die gesamte Versuchsdauer auf die Blutglucose Spiegel von 6 Gerbuckeln

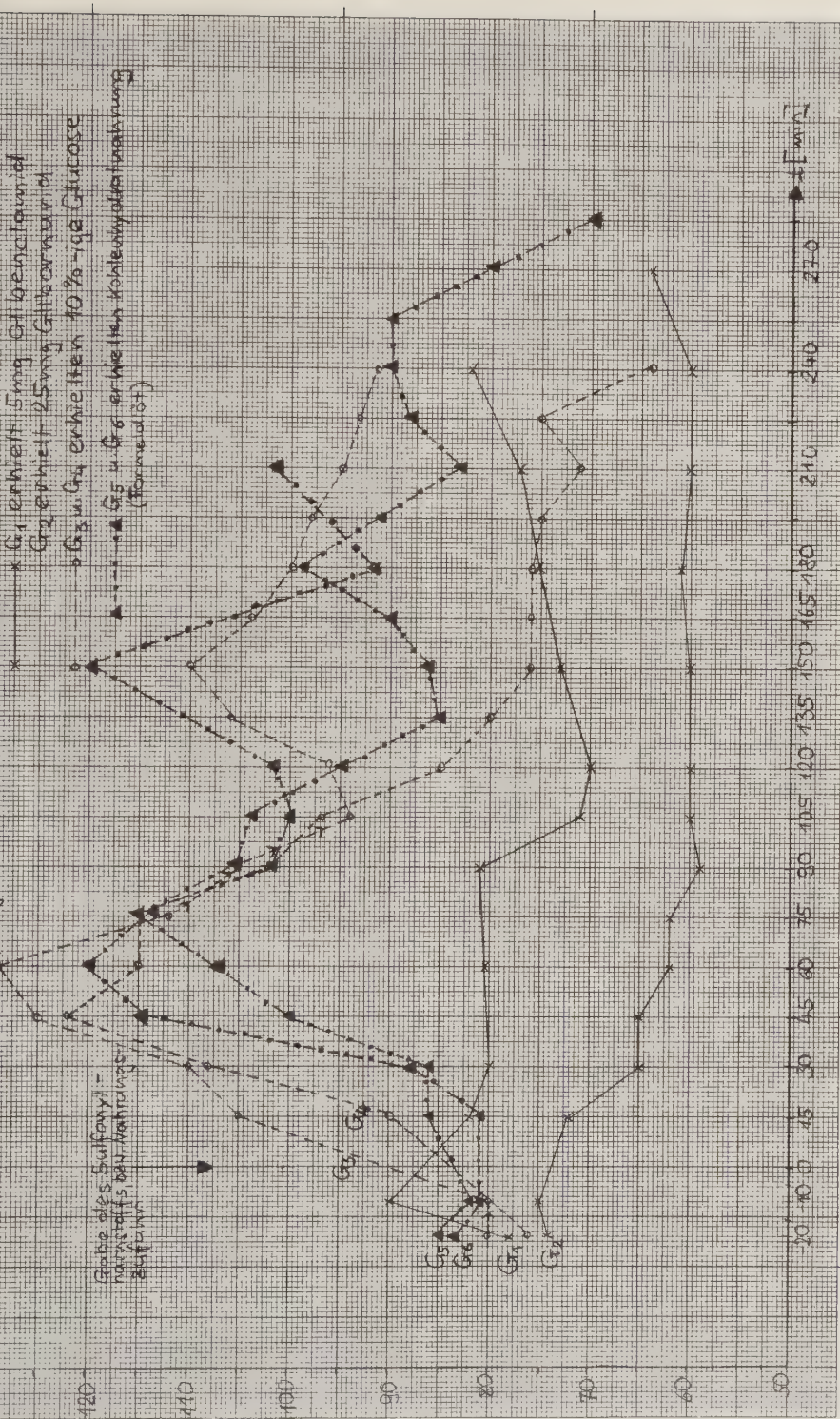


Abb: 2c

Vergleich der Wirkungen einmaliger Gaben von Sulfonylharnstoff und

kontinuierlicher intragastraler Nahrungszufuhr über die gesamte Versuchsdauer auf den Spiegel der freien Fettsäuren von 6 Gesunden

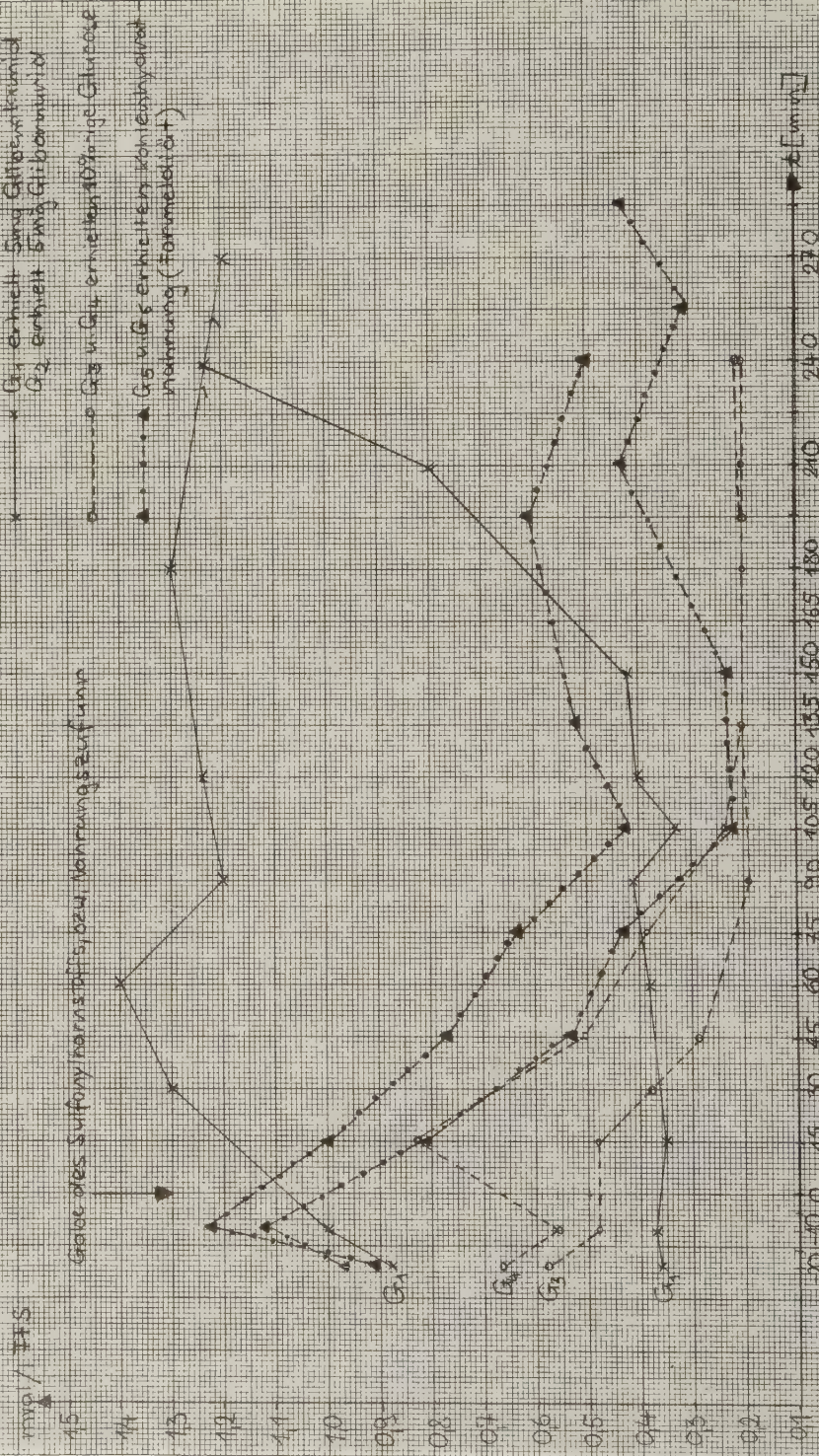


Abb. 3a

Vergleich der Wirkungen einmaliger oraler Gabe von Sulfonharnstoff und gleichzeitiger kombinierter Gabe von intragastraler Nahrung und Sulfonharnstoff (nach 2 Stunden) auf die Insulinspiegel von 7 Gesunden ($G_1 - G_7$)

* G_1 erhielt 5 mg Glibenzolamid
 G_2 erhielt 25 mg Glibenzolamid
 G_3 erhielt 5 mg ($G_4 =$ überge-
 richtige Versuchs-
 person)

Beginn der intragastralen Glucosezufuhr (für G_3 einseh. G_2)
 Gabe von Sulfonharnstoff (für G_1 u. G_2)

µE/ml Insulin

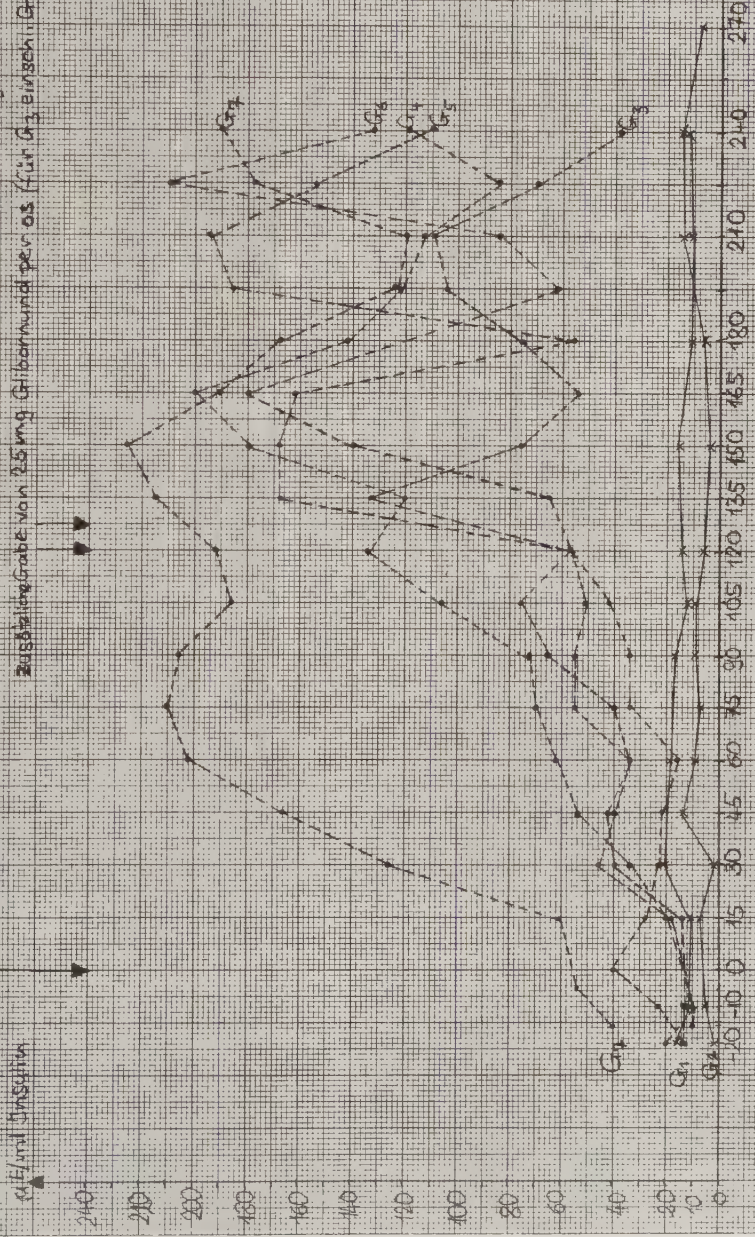


Abb. 3b

Vergleich der Wirkungen einmaliger oraler Gabe von Sulfonylharnstoff und gleichzeitigen kombinierten Gabe von intragastraler Nahrung und Sulfonylharnstoff (nach 2 Stunden) auf die Blutzuckerspiegel von 7 Gesunden (G_1 - G_7)

- * G_1 erhielt 5 mg Glucose oral
- * G_2 erhielt 25 mg Glucose oral
- G_3 erhielt G_4 (G_5 = übrige 4) 25 mg Glucose oral

100 % Blutzucker

Beginn der intragastralen Glucosezufuhr (für G_5 u. G_6)
Gabe von Sulfonylharnstoff (für G_1 u. G_2)

zusätzliche Gabe von 25 mg Glucose oral per 100
(für G_3 u. G_4)



Abb.: 3c

Vergleich der Wirkungen einmaliger oraler Gabe von Sulfonharnstoff und gleichzeitiger

Kombinierter Gabe von intragastraler Nahrung und Sulfonharnstoff (nach 2 Stunden) auf die Spiegel der FIS von 7 Gesunden (G_1 -7)

Beginn der intragastralen Glukosezufuhr
 (bei G_2 einmahl G_3)
 Gabe von Sulfonharnstoff (für G_1 u. G_2)

zusätzliche Gabe von 25mg Glukose pro 25g (für G_3 einschließen G_7)

G_1 erhält 5mg Glukose
 G_2 erhält 25mg Glukose
 G_3 erhält 5mg Glukose
 G_7 = übergewichtige (Kontrollperson)

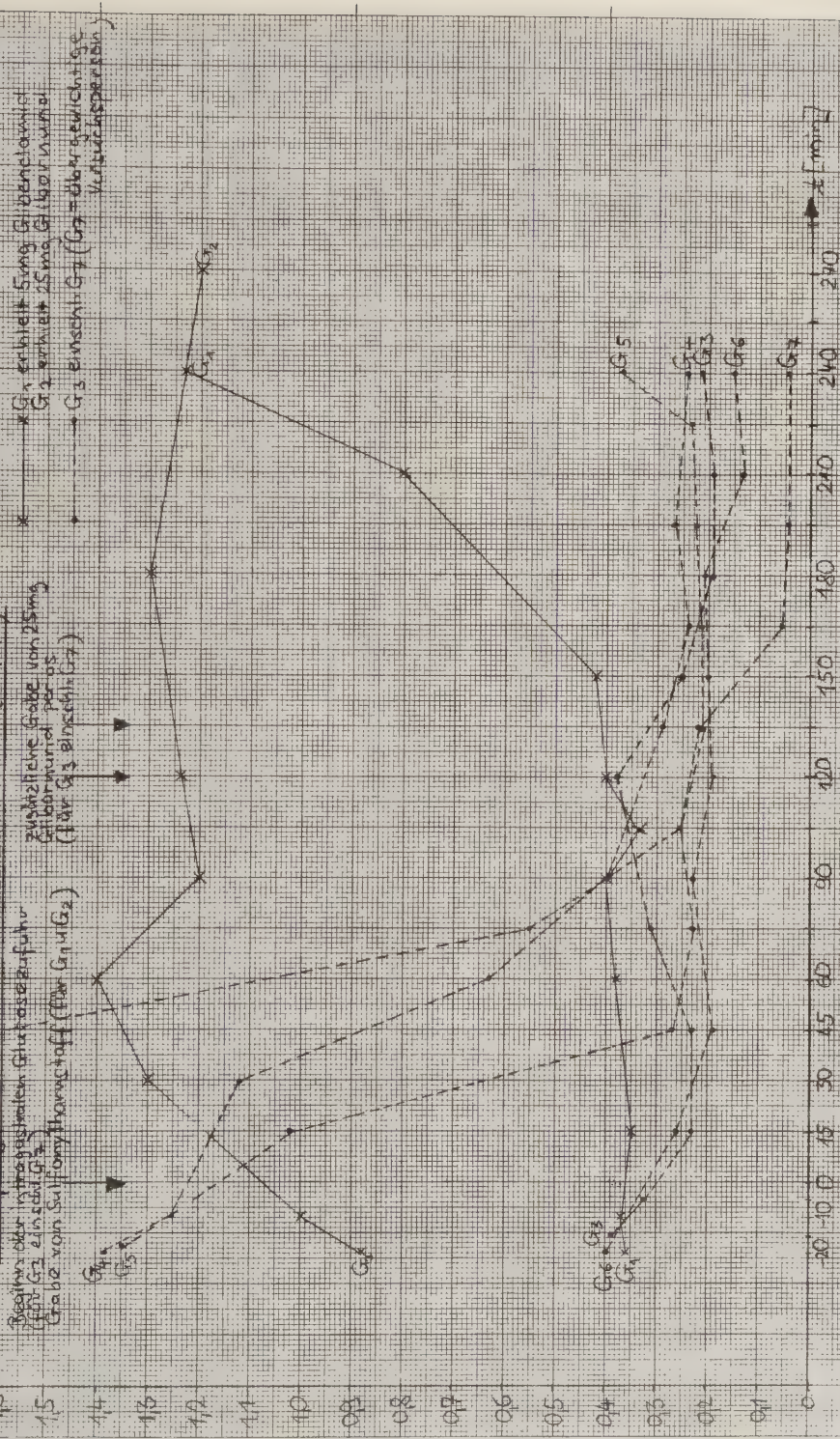
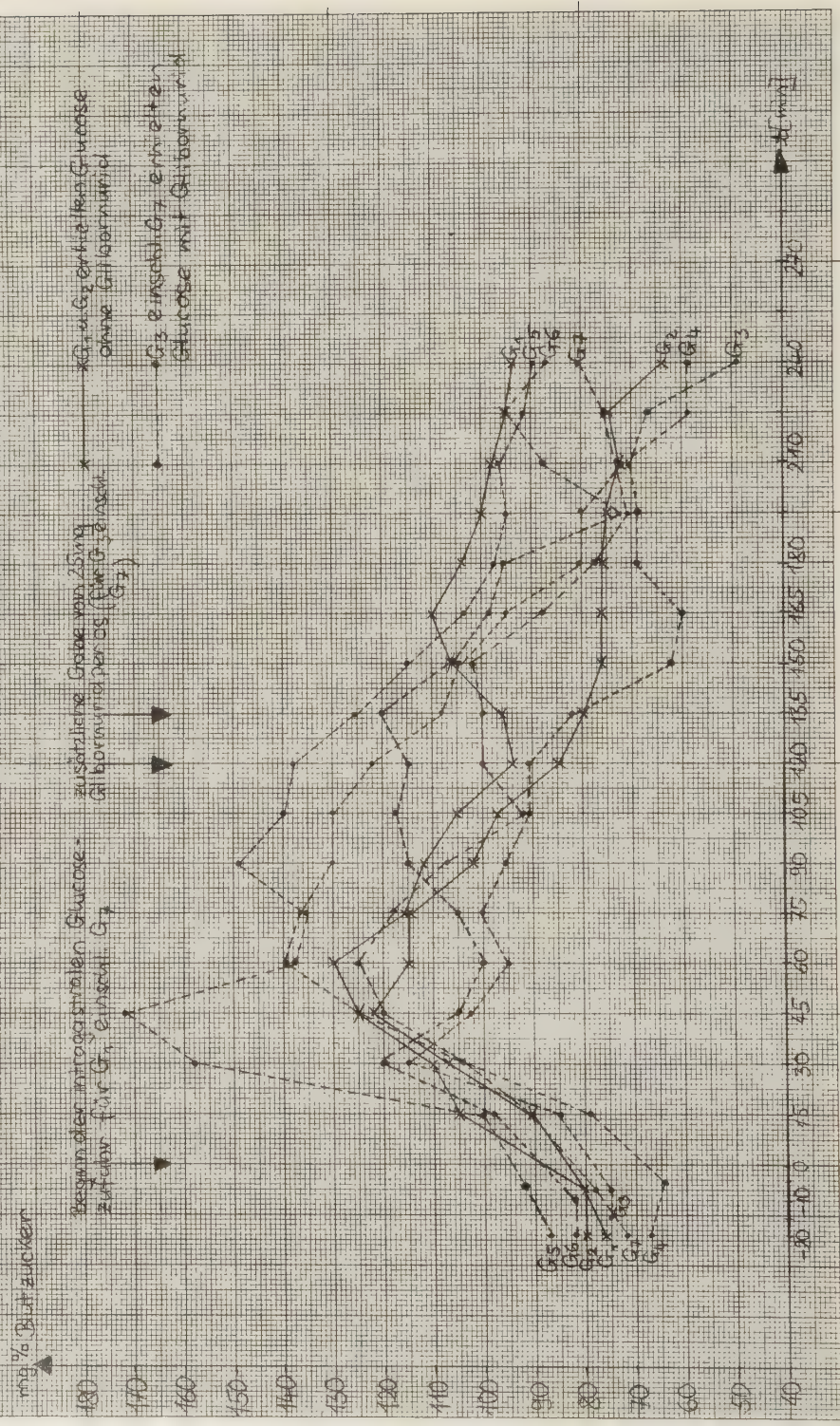


Abb. 4: Vergleich der Wirkungen alleiniger intragastraler Glucosezufuhr und gleichzeitigen kombinierten Gabe von intragastraler Glucose und 25mg Glibornamid per os (nach 2 Stunden) auf die Blutglucosespiegel von 7 Gesunden (G_1 einschl. G_7)



LITERATUR

- (1) BÄNDER, A.: Histologische Untersuchungen nach Gaben des oralen Antidiabetikums Rastinon. Medizin und Chemie VI (1958) 119. Verlag Chemie-GmbH-Weinheim/Bergstr.
- (2) BÄNDER, A.; PFAFF, W.; SCHESMER, G.: Lichtoptisch-morphologische Untersuchungen an der β -Zelle der Langerhans'schen Insel nach Verabreichung von HB 419. Arzneim.-Forschung (Drug Res.) 19 (1969) 1448.
- (3) BEYER, J.: Zusammenfassender Bericht des Autors über seine Arbeiten: "Identifizierung der insulin-ähnlichen Aktivitäten im Blut und der Wirkungen blutzuckersenkender Sulfonamide" und "Pankreatische und extrapankreatische Wirkung von Sulfonylharnstoffen", im Dt.Arzt 21 / 1972, 990 - 992.
- (4) BEYER, J.; CORDES, U.; KRALL, H.; EWALD, W.; SCHÖFFLING, K.: Metabolic Effects of Different Antidiabetic Sulfonylureas in Pancreatectomized Dogs. In Dubach, U.C. ... , 56.
- (5) BEYER, J.; CORDES, U.; KRALL, H.; SELL, G.; SCHÖFFLING, K.: Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen. I. Untersuchungen über die Wirkung von Tolbutamid und Glibornurid auf Blutzucker, nicht veresterte Fettsäuren, Glycerin, Lactat und Pyruvat beim pankreatektomierten, chronisch mit Insulin behandelten Hund. In: Arzneim.-Forsch. (Drug - Res.) 22, Nr. 12a (1972) 2167.
- (6) BEYER, J.; GATHER, W.; SCHÖFFLING, K.: Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen. IV. Steigerung der Insulinwirkung durch Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid in vitro. In: Arzneim.-Forsch. (Drug - Res.) 22, Nr. 12a (1972) 2179

- (7) BEYER,J.; CORDES,U.; SELL,G.; KRALL,H.; SCHÖFFLING,K.:
Extrapankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen.
II. Vergleich äquimolarer Konzentrationen von
Tolbutamid, Glibornurid, Hydroxymethyltolbutamid,
Carboxytolbutamid und Carboxyglyclamid hinsichtlich
ihrer zusätzlichen blutzuckersenkenden und anti-
lipolytischen Wirkung bei vollständig pankreatekto-
mierten, chronisch mit Insulin behandelten Hunden.
In: Arzneim.-Forsch. (Drug - Res.) 22, Nr.12a (1972)
2172.
- (8) BEYER,J.; CORDES,U.; SELL,G.; SCHÖFFLING,K.: Extra-
pankreatische Wirkungen von Sulfonylharnstoffen.
III. Untersuchungen über die zusätzliche blut-
zuckersenkende und antilipolytische Wirkung von
Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid bei voll-
ständig pankreatektomierten, chronisch mit Insulin
behandelten Hunden im akuten Versuch und nach Vor-
behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei Verwendung
niedriger Sulfonylharnstoffdosen. In: Arzneim.-Forsch.
(Drug - Res.) 22, Nr. 12a (1972), 2176.
- (9) BIGLER,F.; QUITT,P.; VECCHI,M.; VETTER,W.: Über den
Stoffwechsel von Glibornurid beim Menschen.
In: Arzneim.-Forsch. (Drug - Res.) 22 Nr.12a (1972),2191.
- (10) BRETSCHNEIDER,H.: Oral Antidiabetics. In: Dubach, U.C.,
A. Bückert (ed.): Recent Hypoglycemic Sulfonylureas
(Huber: Bern 1971), 22.
- (11) CORDES,U.; BEYER,J.; KRALL,H.; HAUPT,E.; ROSAK,C.;
SCHÖFFLING,K.: The dose-response relation of tolbut-
amide and Ro 6 - 4563 in beagledogs. In: Dubach, U.C.
... 64
- (12) CREUTZFELDT,W. and SÖLING,H.D.: Orale Diabetestherapie
und ihre experimentellen Grundlagen (Erg. inn. Med.
Kinderheilkunde 15 (1960) 1).

- (13) DUBACH,U.C.; BÜCKERT (ed.), A.: Recent Hypoglycemic Sulfonylureas (Huber: Bern 1971)
- (14) DUBACH,U.C.; BÜCKERT,A.; FORGO,J.: Effects of some sulfonylureas on glucose, insulin and free fatty acids in the fasting state and after test meals. In: Dubach, U.C., Bückert (ed.), A.: Recent Hypoglycémie Sulfonylureas (Huber: Bern 1971), 200.
- (15) EWALD,W.; KUNKEL,W.; SCHÖFFLING,K.: Klinische Erfahrung mit dem neuen, hochwirksamen Sulfonylharnstoffderivat Ro 6-4563 (Glibornurid) bei der Langzeitbehandlung von über 100 Altersdiabetikern. Verh. dtsch. Ges. inn. Med.77 (1971), 554 und DUBACH,K.C.; BÜCKERT,A. (ed.) ... 278.
- (16) FUSSGÄNGER,R.D.; LAUBE,H.; GRAJEDA,E.; PFEIFFER,E.F.: Untersuchungen zur Regulation der Insulin- und Glukagonsekretion am isoliert perfundierten Pankreas der Ratte. - Klausurtagung des Sonderforschungsbereichs 87-Endokrinologie - ULM am 25. und 26.2.72 auf der Reissensburg.
- (17) GAMBASSI,G.; PIRELLI,A.: Sul problema del meccanismo d'azione delle sulfonilurea ipoglicemizzanti. Aech. pat. chir. med. 34, 161 (1957).
- (18) GOETZ,F.C.; MANEY,J.W.;GREENBERG,B.Z.: The regulation of insulin secretion: Effects of the infusion of glucose, ribose, and other sugars into the portal veins of dogs. J.Lab.Med. 69, 537 (1967).
- (19) GRODSKY,G.M.; LEE,J.; FANSKA,R.; SMITH,D.: Insulin Secretion from the in vitro Perfused Pancreas of the Rat: Effect of Ro 6 - 4563 and other Sulfonylureas. In: DUBACH,U.C.; BÜCKERT,A. (ed.) ... ,83.

- (20) GROSS,G.; BÜBER,V.; BELBER,J.-P.: Blood glucose and insulin responses by repeated stimulation with sekretin. *Diabetologica* 6, 47 (1970).
- (21) HALES,C.N.; RANDLE,P.J.: *Biochem.J.* 88, 137 (1963)
- (22) HAUPT,E.; BEYER,J.; DITSCHUNEIT,H.H.; ALTHOFF,P.; SCHÖFFLING,K.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit neuerer blutzuckersenkender Sulfonamide. In: *Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.* 76, 430 - 433 (1970).
- (23) HAUPT,E.; BEYER,J.; KÖBERICH,W.; CORDES,U.; BARTELT,K.M.; SCHÖFFLING,K.: Influence of sulfonylurea derivatives on the changes in concentration of blood glucose, free fatty acids and immunoreactive insulin induced by the oral glucose tolerance test. In: DUBACH,U.C.; BÜCKERT,A. (ed.): *Recent Hypoglucemic Sulfonylureas* (Huber: Bern, 1971), 200.
- (24) HAUPT,E.; KÖBERICH,W.; CORDES,U.; BEYER,J.; SCHÖFFLING,K.: Untersuchungen zu Dosis-Wirkungs-Reaktionen verschiedener Sulfonylharnstoffderivate der alten und neuen Generation. In: *Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.)* 22, Nr.12a (1972), 2203.
- (25) HAUPT,E.; KÖBERICH,W.; ROSAK,C.; BEYER,J.; SCHÖFFLING,K.: Zur Insulinfreisetzung durch blutzuckersenkende Sulfonamide und Glucose bei Erwachsenen-Diabetikern. In: *Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.)* 22, Nr. 12a (1972), 2198.
- (26) HERRLINGER,H.; DÖRFLER,H.; WOLFRAM,G.; ZÖLLNER,N.: Insulin, Glucose und freie Fettsäuren im Serum von Gesunden und Diabetikern nach einmaliger oraler Gabe des Sulfonylharnstoffderivats Glibornurid *Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.* 77 (1971), 550.
- (27) HUGGETT,A.S.G.; NIXON,D.A. in einer Modifikation von KREUTZ, MARBURG: Enzymic determination of blood glucose. *Biochem. J.* 66, 12 (1957).

- (28) HUMBEL,R.E. u.a.: Insulinaktivität im Blut der v. hepatica und v. portae nach i.v. Carbutamid beim Menschen. Schweiz. Med. Wschr. 89, 1217 (1959).
- (29) JANBON; CHAPTAL; VEDEL; SCHAAP; LOUBATIERES:
Die Entwicklung der oralen Diabetestherapie.
"Handbuch des Diabetes" PFEIFFER,E.F.: S.639.
- (30) KATTERMANN,R.; APPELS,A.; HUBRICH,K.; PROSCHEK,H.;
SOLING,H.D.; CREUTZFELDT,W.: Untersuchungen über
die Wirkung von Diät, Tolbutamid und Buformin
sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschie-
dene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern: II. FES, Keton-
körper, Triglyceride und Cholesterin im Blut.
Diabetologica (Berlin) 4, 221-228 (1968).
- (31) KREISBERG,R.; BOSHELL,B.R.; DIPLACIDO,J.; RODDAM,R.F.:
Insulin Secretion in Obesity. The New England Journal
of Medicine, Febr. 9, 314-319 (1967).
- (32) LAUBE,H.; FUSSGÄNGER,R.D.; SCHRÖDER,K.E.; PFEIFFER,E.F.:
Der Einfluß eines neuen Sulfonylharnstoffes auf die
Insulin- und Glukagonsekretion des isolierten perfundier-
ten Pankreas. In: Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.) 22,
Nr. 12a (1972), 2186.
- (33) LORCH,E.; GEY,K.F.; SOMMER,P.: Glibornurid, ein neues
hochwirksames Antidiabetikum. Pharmakologische und
biochemische Vergleichsuntersuchungen an verschiedenen
Tierspezies und an tierexperimentellen Modellen. In:
Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.) 22, Nr. 12a (1972), 2154.
- (34) MARSHALL,M.; SPRANDEL,U.; SCHMIDT,G.; ZÖLLNER,N.:
Verhalten von Blutglucose und Insulin unter protra-
nierten, oralen Glucosegaben. Verh.d.dtsch.Ges.f.
inn.Med. 77.Bd. BERGMANN,J.F., München 1971.

- (35) MEHNERT,H.; STUHLFAUTH,K.; MEHNERT,B.; LAUSCH,R.; SEITZ,W.: Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit beim Menschen. Klin. Wschr. 37, 1138 (1959).
- (36) PERLEY,M.M.; KIPNIS,D.M.: Plasma insulin response to glucose and tolbutamide in normal weight and obese diabetic and nons diabetic subjects, Diabetes 15, 867 (1966).
- (37) PFEIFFER,E.F.; DITSCHUNEIT,H.; FEDERLIN,K.: Die Inselzellhormone: Die Immunologie des Insulins. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd.I, hrsg. von PFEIFFER,E.F., I.F. Lehmanns Verlag München 1969, S. 155-201.
- (38) PFEIFFER,E.F.; FUSSGÄNGER,R.; HINL,M.; KATSILAMBROS,N.; LAUBE,H.: Dynamics of Insulin and Glucagon Secretion of the Isolated Perfused Rat Pancreas and Islets Following and in Presence of Newer Sulfonylureas. In: wie oben, 97.
- (39) PFEIFFER,E.F.; RAPTIS,S.: Intestinale Hormone und Insulinsekretion. Klin.Wschr. 46, 337 (1968).
- (40) PFEIFFER,E.F.; SCHÖFFLING,K.; DITSCHUNEIT,H.: Der Wirkungsmechanismus der oralen Antidiabetica. Die blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffe und Sulfonamide. In: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd.I, hrsg. von PFEIFFER,E.F., I.F. Lehmanns Verlag München, 1969, S. 637-684.
- (41) POMETTA,D.; STAUFFACHER,W.; ZAHND,G.; MICHELI,H.; RENOLD,A.E.: Influence of Tolbutamide and Ro 6-4563 on Blood Glucose and Plasma Immunoreactive of Normal Subjects. In: DUBACH,U.C.; BÜCKERT,A. (ed.) ..., 182.

- (42) RAPTIS,S.; DOLLINGER,H.; CHRISSIKU,M.; ROTHENBUCHNER,G.; PFEIFFER,E.F.: Die Wirkung der Beta-Rezeptoren-Blockade auf die exokrine und endokrine Pankreasfunktion nach Gabe von intestinalen Hormonen. Klausurtagung des Sonderforschungsbereiches 87-Endokrinologie - Ulm, Reisensburg, 25./26.2.72.
- (43) RENOLD,A.E.; WINEGRAD,A.I.; FROESCHE,R.; THORN,G.W.: Studies on the action of certain sulfonylurea derivatives. Metabolism 5, 757-767 (1956).
- (44) ROMMEL,K.; MELANI F.; BURKHARDT,H.; GRIMMEL,K.: Einfluß der Galaktose auf die Insulinsekretion beim Menschen. Diabetologia 5, 309 (1969).
- (45) ROSAK,C.; BARTELT,K.M.; HAUPT,E.; BEYER,J.; SCHÖFFLING,K.: Extrapankreatische Wirkungen zur antilipolytischen Eigenschaft von Glibornurid. In: Arzneimittel.-Forsch. (Drug-Res.) 22, Nr. 12a, 2182, 1972.
- (46) SCHMIDT,H.; v.ROTTECK,G.; VOIGT,K.-D.: Felt-Kohlenhydratmetabolite im Blut bei Normalen und Adipösen nach i.v. Insulingabe unter Berücksichtigung der Gegenregulationsphase. Endokrinologie, Bd. 57, Heft 1, Dez. 1970.
- (47) SELTZER,K.S.; SMITH,W.L.: "Plasma insulin activity" in human diabetes during hypoglycemic response to tolbutamid and indole - 3 - aceticacid. Proc.Soc.Exper. Biol.Med. 100, 171 (1959).
- (48) TROUT,D.L.; ESTES,E.H.; FRIEDBERG,S.I.: Lipid Res. 1, 199 (1960).
- (49) WINKLHOFFER,D.: Die Wirkung von Glibornurid auf Parameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels im Serum von Gesunden und Diabetikern. Inaugural-Dissertation aus der Med. Poliklinik der Universität München, 1973.

- (50) WOLFRAM,G.; DÖRFLER,H.; ZÖLLNER,N.: Comparative therapeutic trial with some hypoglycemic drugs. In: DUBACH,U.C.; BÜCKERT,A. (ed.): Recent Hypoglycemic Sulfonylureas (Huber: Bern 1971), 266.
- (51) WOLFRAM,G.; DÖRFLER,H.; ZÖLLNER,N.: Erste Erfahrungen mit dem Sulfonylharnstoffderivat Glibornurid in der Diabetestherapie. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. (1971), 552.
- (52) YALOW,R.S. u.a.: Comparison of plasma insulin levels following administration of tolbutamid and glucose. Diabetes 9, 356 (1960).
- (53) ZÖLLNER, N.; HEUKENKAMP,P.U.: Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel, Ausscheidung und Verwertung von Glucose während mehrstündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit asymptomatischen Diabetes. Z.ges.exp.Med. 153, 112 (1970).
- (54) CORDES,U.; BEYER,J.; SELL,G.; HAUPT,E.; SCHÖFFLING,K.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe. Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.) 22, Nr. 12a (1972), S.2164.
- (55) STONE,D.B.; BROWN,J.D.; COX,C.P.: in Amer.J. Physiol. 210, 26 (1966) - STONE,D.B.; BROWN,J.D.: The in vitro effects of tolbutamide in adipose tissue. In: "Tolbutamide ... After Ten Years", ed. W.J.H.Butterfield und W.van Westering, Excerpta Medica Foundation Amsterdam 1967, p. 202.
- (56) RENTSCH,G.; SCHMIDT,H.A.E.; RIEDER,J.: Zur Pharmakokinetik von Glibornurid. Arzneim.-Forsch. (Drug.-Res.) 22, Nr. 12a (1972), S.2209.

- (57) BIGLER,F.; RENTSCH,G.; RIEDER,J.; DENES,A.:
Metabolism and Pharmacokinetics of Ro 6 - 4563
In: Dubach, U.C., A. Bückert (ed.): Recent Hypoglycamic
Sulfonylureas (Huber: Bern 1971), 171.
- (58) PFEIFFER,E.F.; DITSCHUNEIT,H.; SCHÖFFLING,K.:
Die orale Diabetesbehandlung mit Sulfonylharnstoffen
unter dem Aspekt des endokrinen Defekts beim Alters-
diabetes.
In: Chemotherapia 2: 283 - 327 (1961)

D A N K S A G U N G

Mein Dank gilt dem Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München, Herrn Professor Dr.med. N.Zöllner, für die freundliche Überlassung des Themas, und daß er es ermöglichte, die Versuche und Untersuchungen in den Labors und Räumen des Hauses durchzuführen.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Dr. med. H. Dörfler, dem ich für die großzügige Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche zu großem Dank verpflichtet bin.

L E B E N S L A U F

Am 11. August 1946 wurde ich als Sohn und einziges Kind des Metzgermeisters Karl Dürner und seiner Ehefrau Adele, geb. Weber, in Dorfen im Landkreis Erding geboren.

Von September 1952 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Dorfen. Im September 1957 erfolgte der Übertritt in das Ruperti-Gymnasium in Mühldorf/Inn, mathem.-naturwissenschaftl. Zweig, wo ich am 27. Juli 1967 das Abitur machte.

Im November 1967 immatrikulierte ich mich an der Universität München für das Studium der Tiermedizin an der tierärztlichen Fakultät. Hier legte ich im Juli 1968 das Vorphysikum ab und auf Grund des Ergebnisses des Vorphysikums konnte ich dann mit Bewilligung des Kultusministeriums, das mir die beiden tiermedizinischen Semester als Fachsemester Medizin ebenso wie das dort abgelegte Vorphysikum, voll anrechnete, an die medizinische Fakultät zum Studium der Medizin überwechseln.

Im Sommer 1970 legte ich an der Medizinischen Fakultät die ärztliche Vorprüfung ab.

Das Medizinische Staatsexamen legte ich im Herbst 1973 an der Universität München ab.

